Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. B.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
A. NITSCHKE, TÜBINGEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

84. BAND, 3. HEFT
MIT 32 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 18. JULI 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Z. Kinderheilk.

Preis DM 19,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

84. Band

Inhaltsverzeichnis

3. Heft

Seite

Hartmann, W., u. F. Schmid, Die „Grippelunge". Mit 8 Textabbildungen . 235

Marget, W., u. L. Tratnik, Coagulase-reacting-factor und Anticoagulase beim Neugeborenen und beim Säugling 244

Orthner, H., u. G. Zobel, Zur pathologischen Anatomie der Pertussis-Encephalopathie. Mit 8 Textabbildungen 248

Heinisch, H.-M., Über den Entstehungsmechanismus der orthograden Darminvagination im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Invaginationen an der Valvula ileocoecalis. Mit 7 Textabbildungen 271

Pötsch, F., u. P. Krepler, Zur Entwicklung der Immunität gegen Poliomyelitisviren bei Wiener Kindern. Mit 7 Textabbildungen 277

Keuth, U., Weitere Untersuchungen über den Kreislauf bei Feerscher Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Rauwolfia 287

Gleiss, J., Zum Schicksal von 188 Frühgeborenen mit Geburts- oder Minimalgewichten unter bis einschließlich 1000 g. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Frühgeborenen — Encephalopathie. Mit 2 Textabbildungen 292

Gött, H., „Somatogen, Psychogen — Grenzfälle". Gedanken zum gleichnamigen Aufsatz von E. Johansson u. W. Zierl (Z. Kinderheilk. **82**, 119—138 (1959)) 308

Zierl, W., Methoden und Kategorien. Gedanken zu einer Diskussionsbemerkung von H. Gött 311

Haenel, H., Von der Wirkung der Frauenmilchnahrung. Eine Stellungnahme zu der Arbeit von J. Dehnert. (Z. Kinderheilk. **83**, 332—340 (1960)) 314

Dehnert, J., Von der Wirkung der Frauenmilchernährung. Diskussion der Bemerkungen von H. Haenel 319

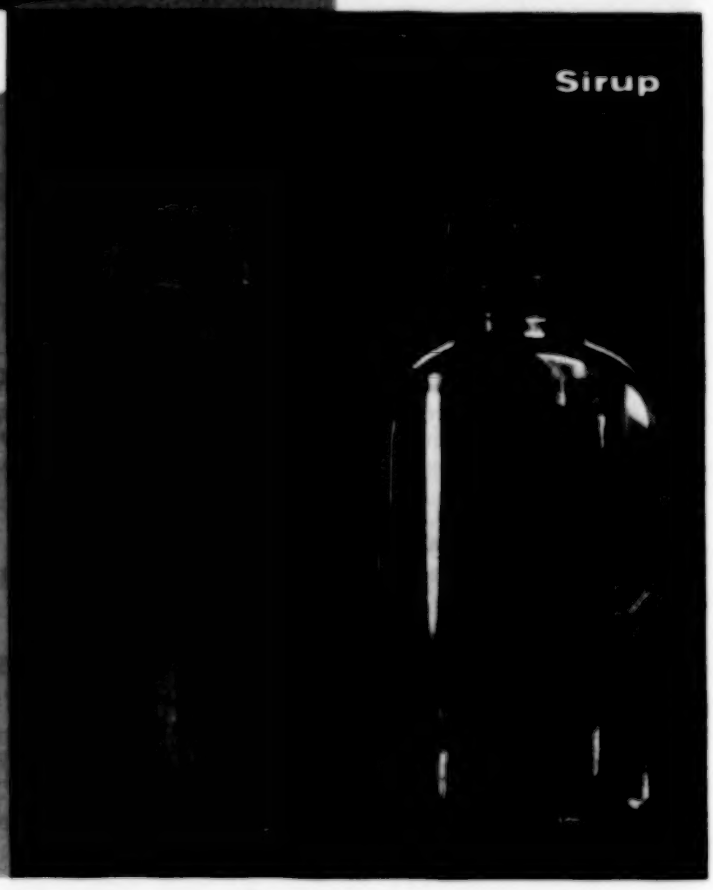
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

ROCHE

Dragees

2 Darreichungsformen
zur individuellen oralen
Leberschutzbehandlung

Sirup



Dragees
30, 150, 500 und 2500 Stück
Sirup (ohne Folsäure und Vitamin D)
100 und 500 ccm

Wenn die Leber
eine Stütze braucht

Cholin, Methionin,
Vitamine des B-Komplexes,
Vitamin E

Litrison®

In guten Händen

Woher nimmt die Mutti die Zeit?

Die Mütter von heute sind zu bewundern! Meist ohne Hilfe müssen sie Haushalt und Familie versorgen und dabei oft noch einen Beruf ausüben. Woher nehmen sie die Zeit für ihr Baby?

Wenn Baby keine Muttermilch haben kann, braucht es besonders viel Nestwärme. Eine Mutter mit all ihren Sorgen und Plagen benötigt dafür kostbare Zeit. Wie einfach kann jede Mutter Zeit gewinnen, wenn sie zur Bereitung der Säuglingsnahrung **NESTLE**-Erzeugnisse verwendet.

NESTLE-Erzeugnisse geben der Mutter auch das Gefühl der Sicherheit; denn wissenschaftliche Kontrollen und Erprobung sind bei **NESTLE** oberstes Gebot.

Nur die besten Gaben der Natur finden Verwendung.

Empfehlen Sie deshalb Ihren Müttern **NESTLE**-Erzeugnisse. Sie kennen die Vorteile und können sie bestätigen.

NESTLE schenkt der Mutter Zeit und dem Baby Sicherheit

Gedeihnahrung

zum täglichen

Milchbrei

NESTLE

Buttermilch in Pulverform

DEUTSCHE A.G. FÜR NESTLE ERZEUGNISSE · VERKAUFSZENTRALE FRANKFURT/MAIN

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 235—243 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Die „Grippelunge"

Von

W. Hartmann und F. Schmid

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. März 1960)

Die echte Grippe führt sowohl klinisch-symptomatologisch als auch morphologisch zu durchaus charakteristischen und eigenartigen Veränderungen, welche man von den Erscheinungen der sogenannten grippalen Infekte abgrenzen kann. Im röntgenologischen Schrifttum ist wenig Systematisches über die sog. Grippelunge bekannt, welche zudem meistens mit dem Begriff Infekt- oder Katarrhlunge in einen gemeinsamen Rahmen gestellt wird. Banale Infekte der oberen Luftwege sind im Kindesalter, vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter, sehr häufig und finden im Röntgenbild ihren Niederschlag in einer Hilusverbreiterung, welche bedingt ist durch Schwellung der hilären und paratrachealen Lymphknoten und Hyperämie mit Exsudation im Hilusgebiet. Von diesen als „Infekthili" bezeichneten Lungenveränderungen lassen sich aber diejenigen bei echter Grippe auch radiologisch ohne weiteres abgrenzen. Es ist bei normalen Infektionsketten nur sehr schwer zu unterscheiden, welches Krankheitsbild der echten Grippe angehört und bei welchem es sich um banale Infekte handelt. Die Grippeepidemie des Jahres 1957 und 1958 hat es uns ermöglicht, an einer größeren Serie von Kindern die radiologischen Veränderungen bei der echten Grippe zu beobachten. Die Grippeepidemie hat im Spätsommer 1957 eingesetzt, zunächst Erwachsene und größere Schulkinder ergriffen, im Spätherbst 1957 auch auf Kleinkinder übergegriffen und im Jahr 1958 mehrere Monate hindurch vorwiegend Säuglinge betroffen. Dadurch war es möglich, an einer Zahl von weit über hundert Kindern neben dem klinischen Ablauf auch die Auswirkungen auf das Lungenbild genau zu studieren und in vielen Einzelfällen zu verfolgen. Es hat sich dabei ergeben, daß die echte Grippe — es handelte sich um eine Influenza A-Epidemie, die unter dem Namen „Asiatische Grippe" bekannt geworden ist — in jedem Abschnitt des Kindesalters, offensichtlich altersdispositionsmäßig bedingt, verschiedene Auswirkung auf das Lungenparenchym und auf die Luftwege zeigt.

Unseren Beobachtungen liegt ein Material von 165 Fällen zugrunde. Unter diesen 165 Fällen befanden sich:

Grippelunge:	Männlich	Weiblich
Säuglinge von 0—6 Monaten:	26	13
Säuglinge von 7—12 Monaten:	11	26
Kleinkinder von 1—6 Jahren:	17	14
Schulkinder von 6—14 Jahren:	4	3
Grippepneumonie und Grippemischpneumonie:		
Säuglinge von 0—6 Monaten:	22	12
Säuglinge von 7—12 Monaten:	9	3
Kleinkinder von 1—6 Jahren:	4	—
Schulkinder von 6—14 Jahren:	—	1

Das Bildmaterial wurde dem Röntgenarchiv der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg entnommen. Im Zeitraum von September 1957 bis September 1958 wurden 165 Fälle ausgewertet, bei denen der epidemiologische Zusammenhang, das klinische Bild und die radiologischen Veränderungen eine weitgehende Sicherung erbrachten, ohne daß routinemäßig serologische Untersuchungen angestellt wurden.

Wir möchten annehmen, daß unsere Altersverteilung nicht ganz der biologischen Altersdisposition der Grippeerkrankung entspricht. Das Überwiegen des Säuglingsalters dürfte a) durch die häufigere Einweisung und b) durch den Verlauf der Grippeerkrankung in dieser Altersgruppe (schwere Bronchitis bis Bronchopneumonie) bedingt sein.

Die Geschlechtsverteilung war nicht auffällig. Die Auswertung unseres Beobachtungsgutes ergab einheitliche Grundzüge der radiologischen Veränderungen bei altersbedingten, allerdings recht erheblichen Varianten.

Einleitend kann festgestellt werden, daß die Auswirkungen auf die Luftwege um so stärker waren, je jünger die betroffenen Kinder waren. Grippepneumonien wurden praktisch nur im Säuglingsalter und im 2. Lebensjahr angetroffen, während sich die Grippe bei Schulkindern in der Regel in Form einer Tracheobronchitis klinisch und einer vermehrten Zeichnung radiologisch äußerte.

Im *Säuglingsalter* führt die Grippe im Gros der Fälle zu Veränderungen am Hilus und am Lungenparenchym. Es kommt dabei zu mäßigen Schwellungen der Lungenhili, zu unscharfer Begrenzung und zu einer starken Vermehrung der Lungenzeichnung um die oberen Hiluspole und in den Oberfeldern. Diese Zeichnungsvermehrung in den Oberfeldern wird kontrastreich hervorgehoben durch eine Überblähung der Unter- und manchmal auch der Mittelgeschosse. In einem Teil der Fälle ist auch eine stärkere Reaktion des rechten unteren Hiluspoles und eine vermehrte Zeichnung um diesen Hiluspol hervorzuheben. Klinisch bieten

diese eben beschriebenen Fälle meist keine erheblichen Befunde, insbesondere keine pneumonischen Zeichen. Von diesen Veränderungen führt aber ein kontinuierlicher Übergang bis zu den schwersten Formen von

Abb. 1. Grippepneumonie bei einem 3 Monate alten Jungen. Wesentliche Hilusverbreiterung beiderseits. Allgemein vermehrte interstitielle Zeichnung, die vor allem in den Oberfeldern auffallend ist. In die dadurch entstehende Trübung verschiedentlich bis erbsgroße Fleckschatten eingelagert. Überblähung der Unterlappen. Die Fleckschatten deuten darauf hin, daß es sich um eine bakteriell-pneumonische Mischinfektion bei primärer Grippepneumonie handelt

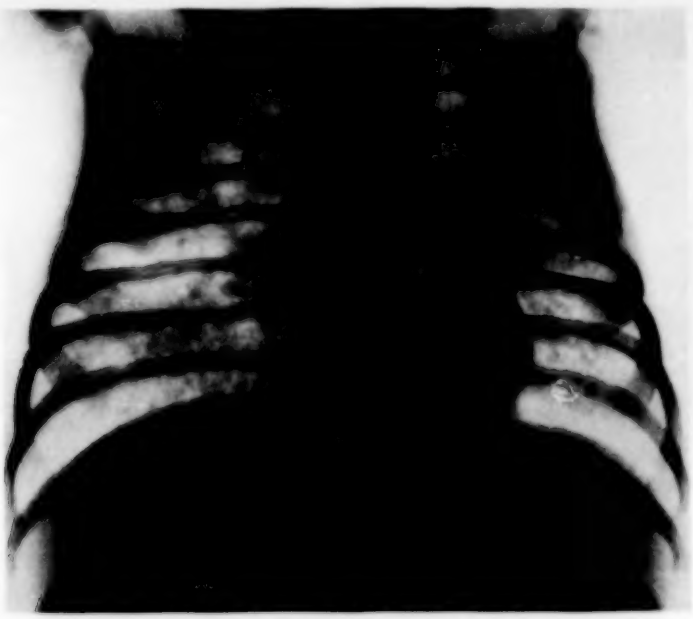


Abb. 2. Grippepneumonie bei einem 3 Monate alten Mädchen. Mäßige Hilusverbreiterung. Vermehrte und verdickte interstitielle Zeichnung beider Oberfelder. Überblähung der Unterlappen. Im EKG Zeichen einer Myokarditis ohne wesentliche Herzdilatation

Grippepneumonie und *Grippemischpneumonie*. Gekennzeichnet im Röntgenbild ist die pneumonische Komponente durch eine weitere Ausdehnung der Streifenzeichnung, deren verwaschene Struktur und vor allem durch das Hinzutreten fleckiger Elemente in den Oberfeldern die teilweise konfluieren und mitunter ausgedehnte inhomogene Flächenschatten in Ober- und Mittelfeldern ergeben (Abb. 1—3). Je mehr Fleckschatten hinzutreten, um so mehr ist der Verdacht zu erheben, daß es sich dabei nicht mehr um eine reine Grippepneumonie handelt, sondern um

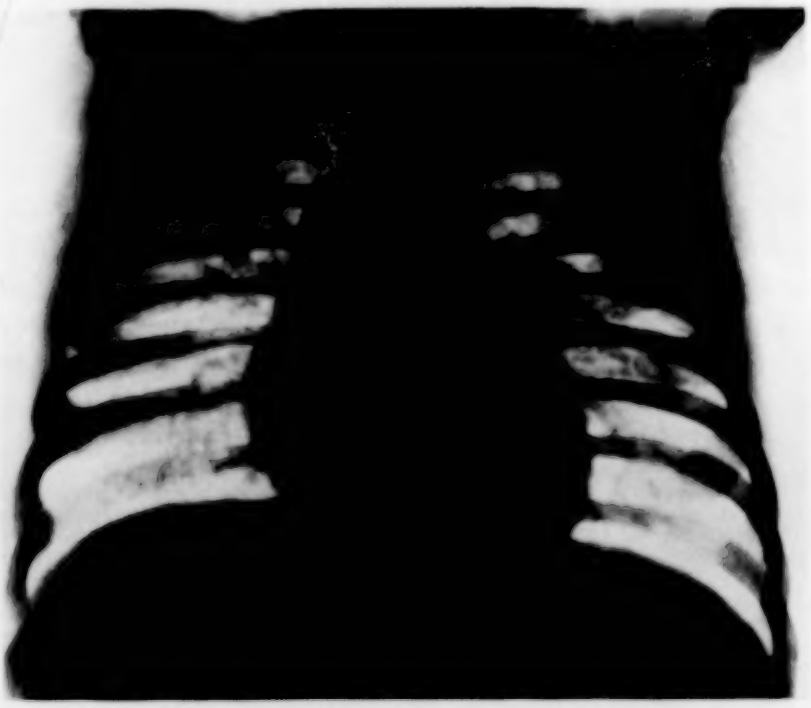


Abb. 3. Typisches Bild einer „Grippelunge" bei einem 8 Monate alten Säugling. Verbreiterung und Verdichtung der oberen Hiluspole, welche von vermehrter streifig-schlieriger Zeichnung umgeben sind. Durch Vermehrung der interstitiellen Zeichnung sind die Oberfelder getrübt — im Kontrast dazu die Unterfelder überbläht. Herzdilatation

eine Mischinfektion. Als Mischinfektionserreger kommen erfahrungsgemäß in erster Linie Staphylokokken in Frage. Je stärker diese Lungenparenchymveränderungen sind, um so mehr pflegt auch ein sehr häufig erhobener Befund in den Vordergrund zu treten, nämlich eine Erweiterung der Herzsilhouette als Ausdruck einer allgemeinen Herzdilatation. Der zuletzt erwähnte Befund der Herzdilatation ist eigenartigerweise gerade im Kleinkindesalter besonders deutlich ausgeprägt (Abb. 3).

Im *Kleinkindesalter* verlief die Grippe gewöhnlich als Pharyngitis, Tracheitis, Tracheobronchitis oder als hochfieberhafte Bronchitis mit Lungenblähung, nicht selten fehlten aber physikalische Symptome von seiten der Luftwege, so daß lediglich Fieber, Abgeschlagenheitsgefühl und extrapulmonale Symptome im epidemiologischen Zusammenhang einen Hinweis auf die Grippeerkrankung erbrachten. Im Röntgenbild dagegen

waren die Veränderungen auch in diesen Fällen weitgehend charakteristisch, in gewissem Sinne fast monoton. Wie bei den Säuglingen lag eine leichte bis mäßige Hilusschwellung vor, eine strähnige Verdichtung der Lungenhili und eine Unschärfe der Begrenzung um die oberen Hiluspole.

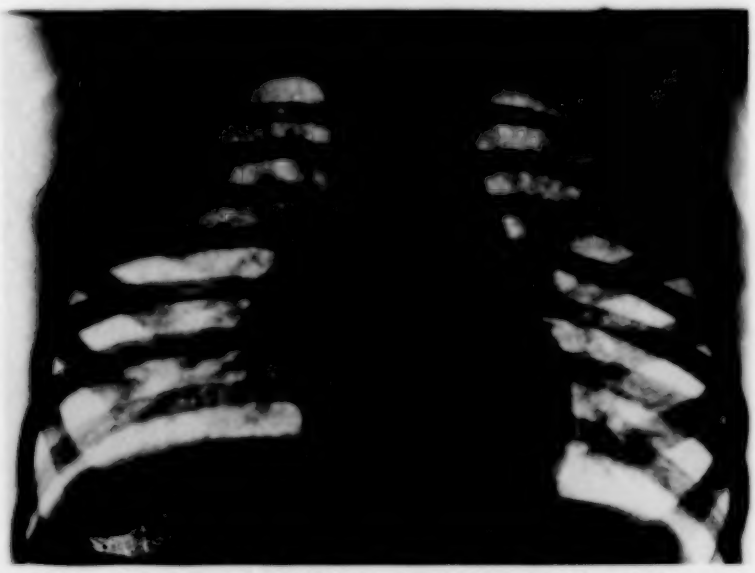


Abb. 4. Grippelunge bei einem $1^{0}/_{12}$jährigen Kleinkind. Hilusverbreiterung mit Bevorzugung der oberen Pole. Allgemein vermehrte interstitielle Zeichnung. Leichte Blähung der Unterfelder

Abb. 5. Grippelunge bei einem $1^{1}/_{2}$jährigen Kleinkind mit erheblicher Herzdilatation

Auch hier, gerade um die oberen Hiluspole, vermehrt streifig-schlierige Zeichnung, die sich manchmal zu einem mehr oder minder groben Netz verdichtet. Diese vorwiegend interstitielle Zeichnung steht im Kontrast zu einer Überblähung der Unterfelder, vor allem der lateralen Partien der Unterfelder. Das Herz ist allgemein erweitert, nach links und rechts ver-

breitert und wirkt in der Silhouette schlaff. Nur selten ist bei Kleinkindern ein Hinzutreten fleckiger Elemente zu beobachten.

Bei *Schulkindern* ist die Grippe im Gros der Fälle als akute Tracheobronchitis abgelaufen. Physikalisch ist über den Lungen nur selten ein wesentlicher Befund zu erheben. Im Röntgenbild gleichen die Veränderungen weitgehend denen des Kleinkindesalters, nur pflegen sie graduell noch geringer zu sein. Auch hier, ohne wesentliche Hilusschwellung, eine Vermehrung der Streifenzeichnung um die oberen Pole und in den Oberfeldern. Nur gelegentlich sind die oberen Hiluspole selbst verbreitert.

Abb. 6. Grippelunge bei einem $2^{1}/_{12}$ jährigen Jungen. Erhebliche Hilusreaktion, wobei die oberen Hiluspole am stärksten betroffen sind. Allgemein vermehrte interstitielle Zeichnung

Deutlich aber auch — in einem Teil der Fälle — die Überblähung beider Unterfelder und die Dilatation des Herzens, wenn auch diese Herzdilatation im Schulalter nur ausnahmsweise gefunden wurde (Abb. 7 u. 8).

Aus der Gegenüberstellung der Abb. 1—8 geht anschaulich hervor, daß die Grippe zu um so schwereren Lungenparenchymveränderungen führt, je jünger die Kinder sind, und daß sie um so eher zu einer Pneumonie führt, je kleiner und jünger die betroffenen Individuen sind. Fast zwangsläufig ergeben sich da auch gewisse Gesetzmäßigkeiten für den Verlauf. Je ausgedehnter initial die interstitiellen Lungenparenchymveränderungen waren, um so länger pflegten sie im Röntgenbild nachweisbar zu bleiben. Die interstitielle Zeichnungsvermehrung war in zahlreichen Beobachtungsserien noch nach Wochen recht deutlich und in manchen Serien sogar nach Monaten noch zu erkennen.

Das Substrat der streifigen Vermehrung der Lungenzeichnung ist eine entzündliche Reaktion des Lungeninterstitiums. Der bevorzugte und seitengleiche Befall der kranialen Partien könnte dafür sprechen, daß das

Grippevirus auf dem Blutweg ins Interstitium gelangt. Die initiale Virämie bei Grippeerkrankungen ist ja wohlbekannt. Die Bronchitis würde dann in wechselnder Stärke sozusagen daneben bestehen. Die

Abb. 7. Grippelunge bei einem $6^{4}/_{12}$ jährigen Jungen mit erheblicher Herzdilatation

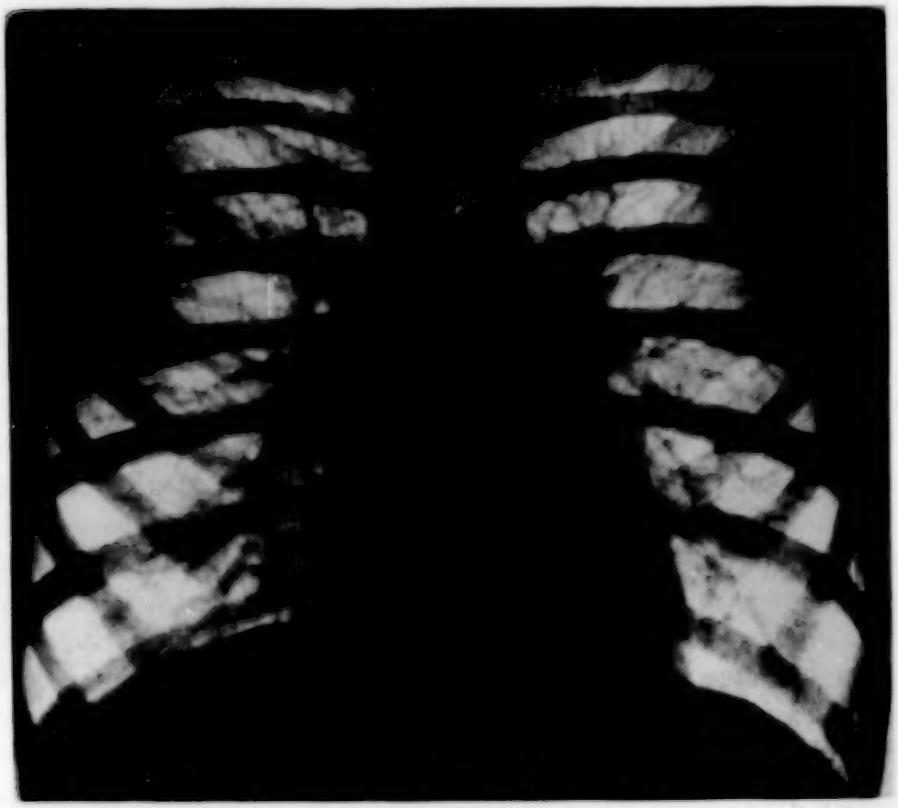


Abb. 8. Grippelunge bei $9^{7}/_{12}$ jährigen Mädchen mit starker bronchitischer Komponente neben der Vermehrung der interstitiellen Zeichnung

andere Deutungsmöglichkeit, daß von einer Bronchitis über eine Peribronchitis das interstitielle Gewebe erkrankt, ist weniger wahrscheinlich, da durch eine solche Genese der selektive Oberfeldbefall und die Reaktion der oberen Hiluspole nicht erklärt werden könnte. Das gehäufte Vorkommen der Grippelunge im Säuglings- und Kleinkindesalter ist durch den besonderen anatomischen Bau dieser Lungen, d. h. durch das noch massiv ausgebildete interstitielle Gerüst bedingt.

Das Herausarbeiten der oben beschriebenen und demonstrierten Grundzüge der „Grippelunge" hat in erster Linie differentialdiagnostische Bedeutung. So häufig und fast leichtfertig die Diagnose „Grippe" gestellt wird, so schwer und aufwendig ist die Objektivierung im wissenschaftlichen Sinn, wenn auch die epidemiologischen und klinischen Kriterien eine weitgehende Sicherung der Diagnose erbringen. Klinisch wie auch radiologisch ist die Trennung der sog. banalen Infekte die vordringlichste, zugleich aber auch schwierigste Aufgabe. Die „banalen" Luftwegsinfekte (APC-Viren, bakterielle Racheninfekte) führen beim Säugling und Kleinkind zu einer meist bilateralen, im Charakter symmetrischen Hilusschwellung. Diese Hilusschwellung ist zurückzuführen auf eine Schwellung der bronchialen Lymphknoten, Hyperämie im Hilusbereich und kleinere Exsudationen im parahilären Lungenparenchym. Daraus resultiert eine Hilusverbreiterung mit eigenartig verwaschener Struktur und unscharfer Begrenzung, ein Bild, welches für die „Infekthili" von Säuglingen und Kleinkindern charakteristisch ist und bei Schulkindern schon nicht mehr gefunden wird. Steht nicht die Infektion der oberen Luftwege im Vordergrund, sondern die der mittleren und unteren, wie bei Tracheobronchitis, Bronchitis und Peribronchitis, so tritt zunehmend mit der Exsudation in die Bronchiallumina und der Entzündung um die Bronchialwände eine Streifenzeichnung um die unteren Hiluspole in den Vordergrund. Die Vermehrung und Verdichtung der Streifenzeichnung macht sich parakardial rechts und retro- und parakardial links am deutlichsten bemerkbar. Während die der Schwerkraft unterliegenden Exsudationen im Luftwegssystem Unterfelder und untere Hiluspole bevorzugen, führen hämatogene und lymphogene Infektionen entweder zu allgemeinen Hilusschwellungen oder betreffen die oberen Hiluspole — manchmal unter Einschluß der Paratracheal- und Paraaortallymphknoten — stärker. Atypische Pneumonien, Röteln, Masern und Grippeinfektionen bieten dafür ebenso ein Beispiel wie bakterielle Pyämien und Miliartuberkulosen. Diese Reaktion der oberen Hiluspole und die Vermehrung der interstitiellen Zeichnung parahilär in den Oberfeldern ist nirgends so selektiv wie bei der Grippe. Selbst die ihr am nächsten stehenden Veränderungen der „Masernlunge" pflegen die Hili und Lungen allgemeiner zu betreffen als die Grippe. Freilich sind auch bei echter Grippe die Lungen nicht immer so beteiligt, daß aus dem Röntgenbild eine Verdachtsdiagnose möglich ist; wo jedoch die Luftwege

und das Lungenparenchym beteiligt sind, ergibt sich aus den Symptomen Schwellung der oberen Hiluspole — verstärkte interstitielle Zeichnung in den Oberfeldern — im Kontrast dazu Überblähung der Unterfelder — oft allgemeine Herzdilatation — ein radiologisches Mosaik eigener Prägung von erheblichem differentialdiagnostischen Gewicht.

Zusammenfassung

Die Grippeerkrankung im Säuglings-, Kleinkindes- und Schulalter führt zu so gleichförmigen und typischen radiologischen Veränderungen, daß hierfür der Name „Grippelunge" berechtigt erscheint. Die Veränderungen — Schwellung der oberen Hiluspole, verstärkte interstitielle Zeichnung in den Oberfeldern, Überblähung der Unterfelder und oft allgemeine Herzdilatation — variieren in jeder Altersklasse. Auf die erhebliche differentialdiagnostische Bedeutung der Grippelunge wird hingewiesen.

Professor Dr. F. Schmid u. Dr. Wolf Hartmann,
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 244—247 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. Keller)

Coagulase-reacting-factor und Anticoagulase beim Neugeborenen und beim Säugling

Von

Walter Marget und Lek Tratnik

(Eingegangen am 18. März 1960)

Wie Smith u. Hale (1944) demonstrieren konnten, ist für die Aktivierung der Staphylokokkencoagulase ein weiterer, im Wirtsorganismus vorhandener Faktor erforderlich, der von Tager die Bezeichnung *reacting factor* (RF) erhielt. Von Elek wurde diese Substanz, die wahrscheinlich einen prothrombinartigen Charakter trägt, accessory factor genannt. Elek bezeichnete das Substrat beider Faktoren als Coagulase-thrombin, das analog dem menschlichen Thrombin in der Lage ist, aus Fibrinogen Fibrin zu bilden. Diese aktive Coagulase unterscheidet sich jedoch in verschiedener Hinsicht erheblich von dem gleichsinnig reagierenden Thrombin (Walker, Schäffer u. Derow) und läßt sich nicht in den Ablauf einer normalen Blutgerinnung einschalten (Waltson).

Es kann als erwiesen gelten, daß die aktive Coagulase, die ja nur durch das Vorhandensein des RF zum Zuge kommt, eine erhebliche pathogenetische Bedeutung bei Staphylokokkeninfektionen hat (Gross; Smith u. Hale; Smith, Hale u. Smith; Rammelkamp). Besonders die Untersuchungen von Eksted und Nungester demonstrierten, daß die aktive Coagulase die antibakteriellen Eigenschaften des Serums hemmt.

Da nun bei coagulasepositiven Staphylokokkenstämmen die Coagulase größtenteils mit einer gewissen Konstanz anzutreffen ist, hat sich in neuerer Zeit das Interesse mehr dem zur Funktion erforderlichen RF zugewandt, der bei verschiedenen Tierarten in unterschiedlicher Quantität auftritt (Tager u. Hales; Duthie u. Lorenz).

Beim Menschen konnten Rammelkamp u. Lebovitz zeigen, daß bei Kindern unter 2 Jahren wesentlich niedrigere RF-Titer anzutreffen sind als bei älteren Kindern und bei Erwachsenen. Diese Beobachtung führte wiederum zu der Vermutung, daß dem RF doch eher eine Schutzfunktion zukommen müsse. Dabei wurde allerdings außer acht gelassen, daß nicht Kinder unter 2 Jahren besonders gefährdet sind, sondern vor allem die Neugeborenen unter schweren Staphylokokkeninfektionen am meisten zu leiden haben. Dieser Altersgruppe wurde aber von Rammelkamp u.

Lebovitz keine besondere Beachtung geschenkt. Aus diesem Grunde hielten wir es für erforderlich, die viel zitierten Untersuchungen in dieser Richtung zu ergänzen.

Methode

Wir hielten uns streng an das von Rammelkamp u. Lebovitz angegebene Vorgehen. Zur Gewinnung der Coagulase wurde uns liebenswürdigerweise der Staphylokokkenstamm Nr. 52 von Rammelkamp überlassen[1]. (Das erforderliche Rinderalbumin und das Fibrinogen bezogen wir von den Behring-Werken, Marburg).

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß mit einer standardisierten Coagulase eine Verdünnungsreihe hergestellt wird. Dieser Reihe ist außerdem anticoagulasefreies Rinderalbumin zugesetzt, bei dem vorher noch der RF inaktiviert sein muß. Für die Einstellung der Verdünnungsreihe und für die weitere Standardisierung des RF in Einheiten sind mehrere Vorversuche erforderlich. Um nun die Titerhöhe des RF festzustellen, wird das Serum mit dem unbekannten RF-Gehalt mit einer Anfangsverdünnung von 1:100 überpipetiert und die im Agglutinoskop noch einwandfrei sichtbare Coagulation als Endtiter bewertet.

Ergebnisse

Wie die Tabelle zeigt, sind im Nabelschnurblut in der Mehrzahl RF-Titerhöhen festzustellen, die im allgemeinen innerhalb des ersten Lebensjahres nicht mehr erreicht werden. Nach Berechnung der Mutungsgrenzen (von Schelling) mit $K_2 = 95\%$ Wahrscheinlichkeit ergibt sich eine signifikante Differenz zwischen Nabelschnurseren und den Werten im späteren Säuglingsalter, wenn die hohen Titer gegenübergestellt werden.

Nabelschnurseren mit Titer über 1500 Einheiten:
10 von insgesamt 14 = 71% (44,85% — 88,49%).
Säuglingsseren mit Titer über 1500 Einheiten:
4 von insgesamt 25 = 16,7% (6,65% — 36,3%).

Bei den älteren Säuglingen tauchen dabei erst im Alter von 6 Monaten höhere Titer auf. Bei 24 Seren wurden noch zusätzlich Anticoagulasetiter bestimmt, die jedoch nur einen unzuverlässigen Anhalt geben, da sie bis zu einem gewissen Grade stammspezifisch sind. Die Untersuchung zeigt aber, daß sie diaplancentar übertragen werden.

Diskussion

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß gerade die besonders gefährdeten Neugeborenen in der Regel hohe RF-Titer haben. In der Neugeborenenperiode, in der Zeit also, wo mit einer 80—100%igen Besiedlung der Säuglinge mit coagulasepositiven Staphylokokken gerechnet werden muß (Hurst), wird der vorhandene RF fast völlig erschöpft. Wenn damit auch kein Hinweis für die hohe Morbidität während dieses

[1] Für die Zusendung dieses Stammes möchten wir Dr. Charles H. Rammelkamp jr., Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Western Reserve University, Cleveland, Ohio, unseren freundlichen Dank aussprechen.

Zeitraums gegeben ist, so kann doch angenommen werden, daß gerade das Vorhandensein einer reaktionsfähigen Coagulase bei den Staphylokokkeninfektionen kurz nach der Geburt eine erhebliche Gefährdung

Tabelle. *Ergebnisse der Einzeluntersuchungen*

Nummer	Alter in Monaten	Reacting factor-Titer	Anticoagulasetiter
1	Nabelschnurserum	über 3200	278
2	Nabelschnurserum	über 3200	83
3	Nabelschnurserum	über 3200	unter 25
4	Nabelschnurserum	über 3200	179
5	Nabelschnurserum	3200	417
6	Nabelschnurserum	1600	unter 25
7	Nabelschnurserum	1600	83
8	Nabelschnurserum	1600	417
9	Nabelschnurserum	1600	—
10	Nabelschnurserum	1600	—
11	Nabelschnurserum	800	—
12	Nabelschnurserum	600	—
13	Nabelschnurserum	unter 100	—
14	Nabelschnurserum	unter 100	2100
15	1	1200	—
16	1	800	—
17	1	100	83
18	1½	300	—
19	1½	300	83
20	1½	200	56
21	1½	200	36
22	2	800	125
23	2	300	—
24	3	1200	—
25	3	300	56
26	3	200	83
27	3	100	—
28	4	100	—
29	5	200	—
30	6	1200	—
31	6	400	83
32	8	1600	unter 25
33	8	200	36
34	9	3200	unter 25
35	10	400	56
36	12	1600	unter 25
37	12	300	417
38	13	800	—
39	18	2400	unter 25

dieser Säuglinge darstellen muß, denn gerade in dem kritischen Zeitraum, in dem sich der Säugling mit der Bakterienflora seiner Umwelt auseinandersetzt, kann die Coagulase in ausreichender Menge aktiviert werden.

Dieses Resultat steht im Einklang mit den anfangs angeführten tierexperimentellen Untersuchungen, die darüber Aufschluß geben, daß bei Vorhandensein einer reaktionsfähigen Coagulase ein wesentlich ernsthafterer Krankheitsverlauf zu erwarten ist. Eine offene Frage ist noch, ob die Besiedlung durch coagulasepositive Staphylokokken zu dem deutlichen Abfall des RF im Blut führt und ob, was uns durchaus möglich erscheint, der außerordentlich niedere RF-Titer dann im Säuglingsalter eine gewisse Schutzfunktion hat. Unsere Beobachtungen rechtfertigen u. E. einen Versuch, Neugeborene, die durch epidemic strains gefährdet sind, präventiv mit Anticoagulase oder wenigstens mit γ-Globulin zu behandeln. Hierdurch könnte möglicherweise eine Reduzierung schwer verlaufender Staphylokokkeninfektionen erreicht werden.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung des Reacting-factor-Titers im Nabelschnurblut und in verschiedenen Altersstufen des Säuglingsalters zeigte es sich, daß im Nabelschnurblut hohe RF-Werte nachzuweisen sind, die aber in der Neugeborenenperiode sehr rasch und tief abfallen. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde und die sich daraus ergebenden klinischen Folgerungen werden diskutiert.

Literatur

Duthie, E. S., and L. L. Lorenz: J. gen. Microbiol **6**, 95 (1952).
Elek, S. D.: Staphylococcus pyogenes. Edinburgh-London: Livingstone Ltd. 1959.
Hurst, V.: J. Hyg. (Lond. **55**, 299 (1957).
Hurst, V., M. Grossman, F. R. Ingram, and A. E. Lowe: J. Amer. med. Ass. **167**, 1223 (1958).
Rammelkamp jr., C. H.: Amer. J. Med. **4**, 782 (1948).
Rammelkamp jr., C. H., and J. L. Lebovitz: Ann. N. Y. Acad. Sci. **65**, 144 (1957).
Smith, W., and J. H. Hale: Brit. J. exp. Path. **25**, 101 (1944).
Smith, W., J. H. Hale and M. M. Smith: Brit. J. exp. Path. **28**, 57 (1947).
Tager, M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **65**, 109 (1956).
Tager, M., and H. B. Hales: J. Immunol. **60**, 475 (1948).
Walker, B. S., N. K. Schaffer and M. A. Derow: Science **106**, 347 (1947).
Walston, H. D.: J. Hyg. (Lond.) **35**, 549 (1935).

Dr. Walter Marget, Freiburg i. Br., Mathildenstraße 1, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 248—270 (1960)

Aus der Neuropathologischen Abteilung der Universitätsklinik für psychische und Nervenkrankheiten Göttingen (Direktor: Prof. Dr. Conrad)

Zur pathologischen Anatomie der Pertussis-Encephalopathie*

Von

H. Orthner** und Gerda Zobel

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. März 1960)

Seit der grundlegenden Veröffentlichung von Husler u. Spatz (1924) in dieser Zeitschrift gilt das morphologische Bild der Hirnschädigung durch Keuchhusten als fest umrissen. Das Wesentliche sind elektive Nekrosen des nervösen Parenchyms, wie sonst in der Infektionspathologie kaum bekannt. Bei dem Mangel an echt entzündlichen Erscheinungen und der Ähnlichkeit der Veränderungen mit den epileptischen Krampfschäden sah Spielmeyer (1925, 1929) in elektiven Parenchymnekrosen, also in *Sauerstoffmangelschäden*, durch funktionelle Kreislaufstörungen erzeugt, das einzig bedeutsame morphologische Substrat. Die Keuchhustenencephalopathie verlor ihren Platz unter den post- und parainfektiösen „Encephalitiden" und rückte in die Reihe der „Eklampsien" und „Epilepsien". Die Auffassung Spielmeyers setzte sich allgemein durch. Seit dem Ende der zwanziger Jahre wurden pathologische Befunde kaum mehr publiziert, offenbar weil das gestaltliche Problem gelöst, die Aussagekraft des anatomischen Präparats für die Deutung noch offener ätiologischer und pathogenetischer Fragen erschöpft schien.

Das Schrifttum ist im ganzen spärlich geblieben. Neben den von Husler u. Spatz (1924) entdeckten Erbleichungsherden traten andere Befunde im Bewußtsein der Pathologen allzusehr in den Hintergrund. Wir meinen in erster Linie die unter anderem von Jarke (1896), Hockenjos(1900), Jochims (1928), Singer (1930) und Habel u. Lucchesi (1938) beschriebenen Marködeme, -blutungen und -erweichungen, die im Licht der modernen Permeabilitätspathologie nicht als unwichtige Nebenbefunde erscheinen. Faßt man in Übereinstimmung mit den meisten Autoren die Keuchhustenencephalopathie als Folge einer Überschwemmung des Gehirns mit dem Endotoxin der Bordet-Gengouschen Bacillen

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Kleinschmidt in dankbarer Verehrung zum 75. Geburtstag.

(1906) auf, dann gewinnen Ödem und Purpura pathogenetische Bedeutung im Sinne toxisch bedingter oder durch Antigen-Antikörperreaktion hervorgerufener Störungen der Bluthirnschranke. Die bekannte besondere Gefährdung der ersten Lebensmonate liegt dann in der noch ungenügend ausgebildeten und leichter störbaren Schrankenfunktion der frühkindlichen Hirngefäße begründet. Mit der Schilderung der folgenden 3 Fälle glauben wir daher nicht nur das anatomische Bild nach einer vernachlässigten Seite hin zu ergänzen, sondern auch einen Beitrag zum besseren Verständnis des Krankheitsgeschehens zu liefern. (Eine eingehende Besprechung der in der Literatur vertretenen Ansichten über pathologische Anatomie, Ätiologie, Pathogenese und klinisches Bild der Pertussisencephalopathie findet sich bei Zobel 1959.)

Fall 1. Bernd R. stammt aus erbbiologisch unauffälliger Familie (Mutter 25, Vater 26 Jahre alt), wurde jedoch in ein ausgesprochenes Pertussismilieu hineingeboren. Der 2jährige Bruder und ein Vetter waren keuchhustenkrank. Die Geburt erfolgte rechtzeitig am 6. 5. 1953 mit einem Geburtsgewicht von 3300 g. Sie verlief normal und die Neugeborenenzeit war unauffällig. Nachdem das Kind 7 Wochen vollgestillt und 1 Woche teilgestillt worden war, bekam es von der 9. Woche ab wegen einer Mastitis der Mutter täglich 5mal 150—200 g Halbmilch mit Milupa.

Mit 7 Wochen traten die *ersten Keuchhustenzeichen* in Form häufiger typischer Anfälle auf, wobei es aber nie zum Erbrechen kam. Bis zum 7. 7. hatte das Kind noch gut getrunken. Dann wurde die Nahrungsaufnahme zunehmend schlechter, die Haut war sehr blaß. Am 8., 11. und 13. 7. injizierte der Hausarzt je 1 Ampulle Phytossan zur spezifischen Vaccinetherapie, worauf die Anfälle nachließen. Die Mutter berichtete jedoch: „Seit dem 13. 7. kann das Kind nicht mehr husten, sondern stöhnt nur." Am Tage danach fiel der Mutter auf, daß Bernd sehr apathisch und kurzatmig war. Die Körpertemperatur wurde nur am 9. und 10. 7. gemessen; sie betrug jeweils 38,4°C. Am 15. 7. verweigerte das Kind die Nahrungsaufnahme völlig und hatte seit diesem Tag auch Ödeme. Der Stuhl war normal.

Bei der Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Prof. Kleinschmidt; Nr. 36980) am gleichen Tage machte der Säugling einen schwerkranken Eindruck. Er lag regungslos und reagierte auch nicht auf äußere Reize. Sein Aussehen war verfallen, die Gesichtsfarbe aschgrau, die Lippen waren etwas cyanotisch. Neben der ausgesprochen thorakalen Atmung fand sich ein schwacher Staccatohusten. Der kleine Patient besaß ein kaum entwickeltes Unterhautfettpolster und einen schlaffen Hautt rgor, der ein Stehenbleiben aufgehobener Hautfalten bedingte. Die Temperatur betrug 38,1° C. Im Gesicht des Kindes fanden sich Anzeichen von Mongolismus, nämlich schrägstehende Lidspalten und ein beiderseits angedeuteter Epikanthus. Augen, Nase und Ohren erschienen unauffällig. Die Tragusempfindlichkeit war bei dem schwer mitgenommenen Kind nicht zu prüfen. Der Rachenring sah leicht gerötet aus. Am Thorax fanden sich bei der Perkussion tiefstehende Lungengrenzen, jedoch war die Herzdämpfung erhalten. Ferner ergab sich eine Schallverkürzung rechts hinten unten. Auskultatorisch konnte man rechts hinten unten sowie vereinzelt rechts und links vorn ein feinblasiges Knisterrasseln feststellen. Die Bauchdeckenspannung schien erheblich reduziert zu sein. Milz und Leber waren nicht tastbar vergrößert. Der Patellarsehnenreflex konnte nur links ausgelöst werden. An den Extremitäten fiel eine Klinodaktylie beider Kleinfinger auf. Die Liquorpunktion vom 15. 7. ergab 11/3 Zellen, 43 mg-% Eiweiß, 54 mg-% Zucker und erhöhten Druck, die Kultur war steril. Diagnose: *Pertussis, Bronchopneumonie, Pertussis-Encephalopathie (Mongolismus?).*

Die sofort einsetzende Behandlung bestand in Aureomycin, Frischluft, Sauerstoffatmung und Kreislaufmitteln. Nachdem das Kind mit Wärmflaschen ins Bett gepackt worden war, traten ein einziges Mal klonische Krämpfe auf, die nach Luminalverabreichung nicht mehr beobachtet wurden. Abends wurde das Aureomycin abgesetzt und statt dessen Supracillin verordnet. In der Nacht hatte das Kind 2mal heftige Hustenattacken, an die sich jedesmal eine schwere Apnoe anschloß.

Am 16. 7. mißt das Kind morgens 37,8° C, fühlt sich jedoch am Körper ganz kühl an. Die Atmung ist stark beschleunigt; es treten auch vermehrt Hustenanfälle auf. Trotz intensiver Behandlung bekommt der kleine Patient in der nun folgenden Nacht zum 17. 7. 2 besonders starke Paroxysmen, wieder gefolgt von schweren Apnoezuständen. Beim zweiten Mal führen künstliche Atmung und Lobelin nicht zum Erfolg, so daß das Kind am 17. 7. 1953 um 7.40 Uhr stirbt.

Die innere Leichenschau wurde 2 Std später von Professor Eger (Pathologisches Institut Göttingen; 457/53) vorgenommen. *Pathologisch-anatomische Diagnose:* Massive Bronchopneumonie beiderseits mit frischer, fibrinöser Pleuritis. Schleimigeitrige Bronchitis. Anämie der Schilddrüsenlappen. Anämie der Hirnsubstanz. Anämie der Nieren. Fleckige Blutverteilung der Milz. Zentrale Verfettung der Leber. Atrophie der Tonsillen. Leichtes Ödem der Dünn- und Dickdarmschleimhaut. Gastro-Enteritis. — Als *Grundleiden* wurde Keuchhusten, als *Todesursache* massive Bronchopneumonie angenommen. — *Histologisch* fanden sich in den Lungen *herdweise beginnende Einschmelzungen*, jedoch keine ausgesprochene Peribronchitis. Im Gebiet der Bronchopneumonien waren die Alveolen meist massiv von Leukocyten, nur einige wenige mit Fibrin ausgefüllt.

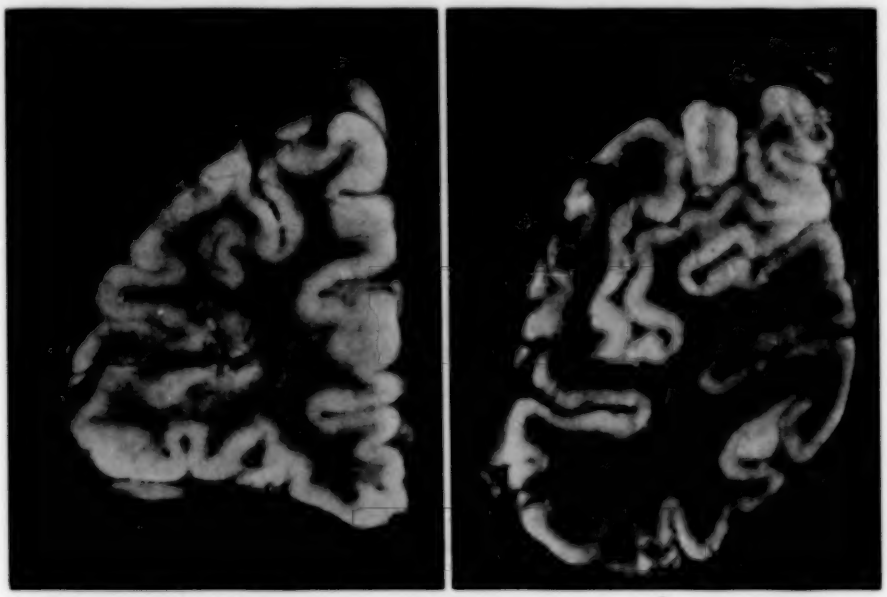
Neuropathologische Untersuchungen (Neuropathologische Abteilung; 95/53). *Makroskopischer Befund.* Bei der Eröffnung der *Schädelhöhle* fand man das Tentorium intakt. Die Knochenknorpelgrenzen des Schädels waren scharf. Die Hirnsubstanz hatte feste Konsistenz. Das *Gehirn* wog frisch 565 g, nach mehrmonatiger Härtung in 4%iger Formaldehydlösung 660 g. Es zeigte äußerlich, abgesehen von einer gewissen Blässe und einer leichten kaum merklichen Trübung der basalen Meningen, keine Auffälligkeit, insbesondere keine Abweichung in der Windungskonfiguration.

Die Sektion des Großhirns in frontale Scheiben deckt das eindrucksvolle Bild einer *schwersten Veränderung sämtlicher Markgebiete auf, die von kleinen Blutungen vollständig durchsetzt sind.* Die Blutungen verdichten sich in subcorticalen Zonen, scheinen aber nirgends in die Rinde hineinzureichen. Auch an den grauen Gebieten der Stammganglien, insbesondere an der lateralen Putamengrenze, hören die Veränderungen meist schlagartig auf, während sie sich im Markgebiet der inneren Kapsel teilweise noch ein Stück ins Stammgangliengebiet hinein fortsetzen. Der *Befall fast sämtlicher Markgebiete mit zusammenfließenden Petechien bei vollkommenem Freibleiben aller Grisea* ist auf sämtlichen Schnittflächen erkennbar, die dadurch geradezu wie Negative der normalen Verhältnisse wirken. Von den weißen Gebieten sind der Balken, der Fornix, ein Großteil der inneren Kapsel samt Hirnschenkel und der Tractus opticus beiderseits freigeblieben. Die Veränderung ist vollkommen symmetrisch (Abb. 1 u. 2). Die Venen an der Hirnoberfläche und auch die inneren Hirnvenen erscheinen nicht erweitert. Die äußeren Liquorräume sind eng, doch fehlen Abplattungserscheinungen der Hirnwindungen und sonstige Hirndruckzeichen. Das Ventrikelsystem macht ebenfalls einen leicht verengten Eindruck. Die Ependymauskleidung ist glatt und ohne Auflagerungen, die Adergeflechte sind unverändert.

Mittelhirn, Brücke und verlängertes Mark sind normal strukturiert und ohne Blutungen. Jedoch ist das *Kleinhirn* wiederum *hochgradig beiderseits von punktförmigen Petechien durchsetzt*, die hier überwiegend in der Rinde und im Grenzbereich zwischen Rinde und Mark liegen (Abb. 4).

Histologischer Befund. Die Untersuchung erfolgte an mehreren großen in Paraffin eingebetteten Blöcken des Großhirns und des tieferen Hirnstamms sowie an ergänzenden Gefrierschnitten.

Auf einem der Abb. 2 a entsprechenden, nach HEIDENHAIN-WOELCKE gefärbten Markscheidenschnitt der rechten Hemisphäre erkennt man, daß, dem Alter entsprechend, nur das Chiasma, die innere Kapsel und deren Ausstrahlungen im Hemisphärenmark, das Pallidum und Teile des Thalamus Markfasern enthalten. — Wie aus den Nisslschnitten (Kresylviolettfärbung) hervorgeht, sind Meningen und *Großhirnrinde* frei von entzündlichen Veränderungen. Die paramediane Rinde und die



a b

Abb. 1 a u. b. Fall 1. Frontalschnitte durch das linke präfrontale Stirnhirn (a) und den linken hinteren Scheitellappen (b). Die Markgebiete sind vollständig von zusammenfließenden Blutungen durchsetzt, die Rinde ist freigeblieben

Rinde der Mantelkante (Präcentralregion) zeigen die für das Alter charakteristische Dichte der Nervenzellen. 1,2 cm lateral der Mantelkante beginnt in der ersten tieferen Furche (Sulcus frontalis superior) die erste der *typischen Rindenerbleichungen*, durch die die Nervenzellen elektiv untergegangen sind. Im Übergangsgebiet sieht man zunächst viele Nervenzellen mit der ischämischen Veränderung (dunkler pyknotischer Kern, blasser, zuweilen vacuolisierter Zelleib). Die Nervenzellen verschwinden zum Großteil spurlos, bis schließlich das Rindenband weitgehend von Nervenzellen entblößt ist, während die Glia stehenbleibt. Innerhalb des erbleichten Gebietes finden sich da und dort Inseln ischämisch veränderter Nervenzellen. Die Erbleichung betrifft zunächst den größten Teil der 1. Stirnfurche. Die Kuppe der 2. Stirnwindung ist intakt. Die 2. Stirnfurche ist noch hochgradiger befallen als die 1 ; hier sind nur geringfügige Parenchymreste erhalten. Die übrigen Rindengebiete (3. Stirnwindung, Inselrinde und gesamter Schläfenlappen) sind nicht grob verändert, doch weisen überall zahlreiche pyknotische Nervenzellkerne auf beginnenden Sauerstoffmangelschaden hin.

Repräsentative Schnitte aus anderen Teilen der Großhirnrinde decken analoge, fast symmetrische Veränderungen auf: Rindenerbleichungen in den am tiefsten in das Mark vorragenden Furchen der Stirn- und Scheitellappen. In Abb. 2 sind die histologisch nachgewiesenen Totalerbleichungen schraffiert überzeichnet. *Man sieht,*

Abb. 2a—c. Fall 1. Symmetrische petechiale Blutungen in allen Marklagern, Freibleiben der Rinde und Stammganglien. Von Markgebieten sind Balken, Fornices, Tractus optici und teilweise die innere Kapsel freigeblieben. In den schrafflert überzeichneten Rindenarealen finden sich histologisch totale Erbleichungen (elektive ischämische Parenchymnekrosen.

daß fast ausschließlich Windungstäler befallen sind. Die Windungskuppen sind weitgehend intakt geblieben.

Am stärksten ist der rechte *Hinterhauptslappen* verändert, dessen gesamte Mantelfläche, mit Ausnahme einzelner Nervenzellgruppen der Windungskuppen, von einer totalen Erbleichung erfaßt ist (Abb. 3). Hingegen ist das mediobasal gelegene Rindengebiet gut erhalten. Das verschonte Gebiet betrifft das Brodmannfeld 17 (Area striata) und den basal und dorsal angrenzenden Teil des Feldes 18

Abb. 3. Fall 1. Rechter Occipitallappen, Kresylviolettfärbung. Vergr. 3,2:1. Erbleichungen der Mantelflächenrinde (im Bild rechts); die Furchentäler erscheinen durch den totalen Untergang des nervösen Parenchyms ganz hell; an den Windungskuppen sind kleinere Gruppen von Nervenzellen stehengeblieben. Die Area striata (Grenzen: *1—1*) und dorsal und basal angrenzende Gebiete der Area occipitalis sind intakt geblieben. Eine Ausnahme macht nur die tief ins Mark vorspringende Fissura calcarina (*2*) und andere Furchentäler (z. B. bei *3*), die von diskontinuierlichen Erbleichungen durchsetzt sind. Das ganze Mark ist durch zusammenfließende Blutungen und Ödemnekrosen zerstört, die Rinde ist frei von Blutungen

(Area occipitalis). Eine Ausnahme macht nur die tiefe, allseits von schwer geschädigtem Mark umgebene Rinde der Fissura calcarina, die reichlich von diskontinuierlichen Erbleichungsherden durchsetzt ist. Die Eigentümlichkeit, daß tiefe marknahe Rindenabschnitte zuerst und am stärksten von Erbleichungen ergriffen werden, erweist sich also auch hier. — Im linken Hinterhauptslappen (Abb. 1b) sieht man nur unvollständige Erbleichungen in den Tiefen der lateralen und laterobasalen Furchen.

Die an vielen Stellen untersuchte *Ammonshornformation* zeigt bemerkenswerterweise *nirgends den charakteristischen Nervenzellausfall im Sommerschen Sektor*, sondern nur gelegentlich unvollständige beginnende Erbleichungsherdchen. Der Befall mit pyknotischen Nervenzellkernen geht nicht über das in den sonstigen intakten Rindenstellen gesehene Maß hinaus.

Die Makrogliakerne sind in der Großhirnrinde oft auffallend groß und hell. Die Mikroglia und Oligodendroglia ist unauffällig.

Die *Markgebiete* sind fast *überall übersät von* den schon makroskopisch beschriebenen *großen Blutungen*, gleichgültig, ob sie wie die 3. Stirnwindung bereits eine zarte Markfaserung aufweisen oder ob sie noch völlig marklos sind (Schläfenlappenmark). Die schon stärker bemarkte innere Kapsel zeigt etwas spärlichere Blutungen. Auch der Balken, das Corpus fornicis, das Chiasma opticum und die vordere Com-

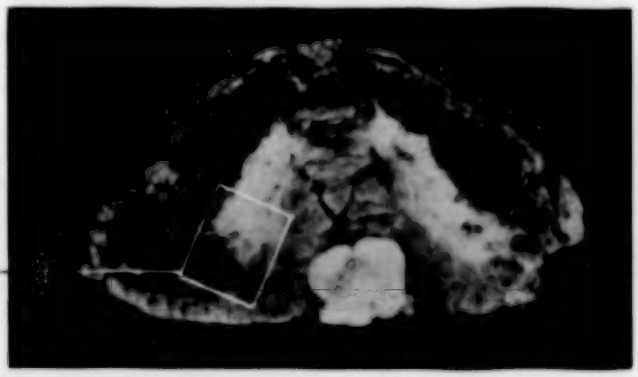


Abb. 4. Fall 1. In den marknahen Rindengebieten und im subcorticalen Mark des Kleinhirns zahlreiche petechiale Blutungen. 5 Ausschnitt Abb. 5

missur sind von Blutungen durchsetzt. Es handelt sich durchweg um Diapedesisblutungen; ausgedehnte, eiweißreiche Extravasate im Umkreis weisen darauf hin, daß die Blutaustritte als letzte Stufe einer pathologischen Gefäßwanddurchlässigkeit aufzufassen sind. Größere Gebiete inmitten des Hemisphärenmarks sind durch das Ödem total untergegangen (Ödemnekrose). Polymorphkernige Leukocyten schwärmen vereinzelt aus den Gefäßen aus und zeigen die eben beginnende Mesenchymreaktion an. Der Prozeß ist überall so frisch, daß er noch zu keiner Neutralfettbildung geführt hat. Gelegentlich im Mark angetroffene Fetttröpfchenzellen hängen wahrscheinlich nicht mit ihm zusammen, sondern mit dem in diesem Alter sehr häufigen leichten Fettabbau, der fast physiologischen geburtstraumatischen Encephalodystrophie (Siegmund 1955). Die Blutungen haben vielfach Ringform: Im Zentrum eine hyalin thrombosierte nekrotische Capillare, von Leukocyten, Kerntrümmern und einem Plasmawall umgeben. Innerhalb des Marködems sind auch größere Gefäße thrombosiert, insbesondere die großen Venen, die am Ventrikelwinkel zusammenlaufen. Der Inhalt der Vena terminalis hingegen macht nicht den Eindruck einer intravitalen Gerinnung. Auch die großen Venen an der Hirnoberfläche sind frei von Thrombosen. Die Eisenfärbung ist überall negativ ausgefallen.

Die *sonstigen grauen Gebiete des Großhirns* sind wie die Rinde von den Blutungen fast völlig verschont. Wie die makroskopischen Schnittflächen (Abb. 2), so zeigen auch die histologischen Schnitte ein schlagartiges Aufhören der schweren Permeabilitätsstörungen an den Grenzen zwischen Weiß und Grau, so daß die Ringblutungen nur in wenige Randgebiete (Claustrum, basaler Thalamus) hineinreichen. Nur perivasculäre, bei Nisslfärbung metachromatisch rötliche Massen weisen auf gesteigerte Permeabilität hin. Das nervöse Parenchym all dieser Gebiete (Basalkern, Nucleus amygdalae, Striatum, Thalamus, Hypothalamus einschließlich Pallidum und Corpus

Luys) zeigt keine Erbleichungen im Sinne zusammenhängender elektiver Parenchymnekrose, sondern nur stellenweise einen gewissen Anhalt für beginnenden Sauerstoffmangelschaden in Form eines Dunklerwerdens der sonst wohlgeformten Nervenzellkerne.

Das *Mittelhirn* ist unverändert, insbesondere sind die Nervenzellen des roten Kerns, der Substantia nigra und der Augenmuskelkerne intakt. Die Markreifung

Abb. 5. Fall 1. Linke Kleinhirnhemisphäre, Ausschnitt aus Block Abb. 4, Eisenhämatoxylinfärbung nach HEIDENHEIN-WOELCKE, Vergr. 8,5:1. Vor allem das subcorticale Mark ist von Ringblutungen übersät.

sowie die noch fehlende Pigmentierung der Nigrazellen entsprechen dem Alter. Man sieht keine deutlichen Zeichen vermehrter Permeabilität, auch keine Stauungsblutungen.

Auch der *tiefere Hirnstamm* zeigt keine Abweichung; die Nervenzellen der verschiedenen Grisea sind normal gestaltet, und es fehlen Hinweise für hypoxydotische Schädigungen.

Die Blutungen im *Kleinhirn* sitzen fast ausschließlich in den rindennahen Markgebieten, vor allen in den Markstrahlen. Sie sind alle frisch, geben keine Eisenreaktion. Die oft deutliche Ringform (Abb. 5) und ausgedehnte seröse Extravasate im Umkreis weisen auf Entstehung durch hochgradige Permeabilitätssteigerung der

Gefäße hin. Die Blutungen reichen oft in die Körnerschicht der Rinde hinein, nicht aber in die äußeren Rindenschichten. Die Veränderung hat alle Kleinhirnlappen, sowohl Wurm als auch Hemisphären ergriffen. Sichere hypoxydotische Veränderungen sind weder an den Nervenzellen der Rinde noch des Nucleus dentatus nachzuweisen.

Zusammenfassung. Ein 10 Wochen alter Säugling wurde 2 Tage vor dem Tode mit der Einweisungsdiagnose „Pertussis, Pneumonie" in eine Kinderklinik aufgenommen. Der Keuchhusten hatte seit etwa 3 Wochen bestanden. Während des Klinikaufenthaltes wurden 1mal klonische Krämpfe beobachtet. Außerdem fanden sich Zeichen von Mongolismus. Die Sektion ergab als Todesursache massive Bronchopneumonie. — Die Hirnsektion zeigte, daß *sämtliche Markgebiete von kleinen zusammenfließenden Blutungen durchsetzt* sind. Der gleiche Befund ist auch am Kleinhirn zu erheben. — Bei der histologischen Untersuchung finden sich *elektive Rindenerbleichungen* in der Tiefe der 1. und 2. Furche der Stirn- und Scheitellappen beiderseits. Die größte zusammenhängende Erbleichung hat die Mantelfläche des rechten Hinterhauptlappens ergriffen. Die *Area striata* ist charakteristischerweise *größtenteils erhalten* mit Ausnahme der tief ins Mark vorragenden Fissura calcarina. Auch in den nicht erbleichten Rindengebieten zeigen viele Nervenzellen Sauerstoffmangelschäden. Die fast überall im Markgebiet vorhandenen frischen Petechien sind Ausdruck einer Schrankenstörung der Blutgefäße höchsten Grades; begleitende Plasmaextravasate haben in den zentralen Marklagern zu umfangreichen Ödemnekrosen geführt.

Fall 2. *Krankengeschichte.* Der 8 Monate alte Bernd W. wurde am 25. 6. 1954 von seinen Eltern in die Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Prof. Stenger) eingeliefert. Die Geburt des Kindes war am 19. 10. 1953 normal verlaufen; das Geburtsgewicht betrug 3350 g. Die Eltern (Mutter 21 Jahre, Vater 24 Jahre) waren beide gesund. Allerdings hatte die Mutter nach ihren eigenen Angaben vor und während der Schwangerschaft die „Schlafkrankheit", die in starken Stirnkopfschmerzen, verbunden mit vermehrtem Schlafbedürfnis, bestand. Sie sei öfter bei der Arbeit eingeschlafen und bekam Tabletten von verschiedenen Ärzten. Jetzt fühlte sie sich beschwerdefrei. Das Kind hatte als Säugling bei einer Lungenentzündung Krämpfe gehabt, die aber später niemals wieder auftraten. Sonst war es noch nie ernstlich krank gewesen. Es wurde in den ersten 2 Monaten vollgestillt, dann teilgestillt und bekam Halbmilch mit Milupa. Seit März 1954 bestand die Ernährung ausschließlich aus Ziegenmilch. Mit 8 Monaten lief Bernd beinahe allein und zeigte den ersten Zahn.

Am 10. 6. stellte sich Husten ein, der sich allmählich verstärkte. Im Nachbarhaus war Keuchhusten aufgetreten. Seit dem 23. 6. gesellte sich Erbrechen zu dem starken, Tag und Nacht andauernden Husten. Das Kind wurde beim Husten niemals blau und fühlte sich auch nicht heiß an. Am 24. 6. stellte die Gemeindeschwester 37,8°C fest. In der Nacht zum 25. 6. schrie das Kind plötzlich beim Husten auf und fing an zu krampfen. Es zeigten sich Zuckungen der Arme und Beine, die Daumen waren eingeschlagen, der Blick starr zur Decke gerichtet. Der herbeigerufene Arzt überwies den Patienten mit der Diagnose „Tetanie" zur Klinik. Auf dem Transport zur Klinik bemerkte die Mutter, daß Bernd sehr heiß wurde, schwitzte und weiter Zuckungen hatte.

Der Aufnahmebefund um 6.05 Uhr ergab ein sehr blasses, hochfieberndes Kind (42,0°C) mit anhaltenden tonisch-klonischen Zuckungen. Der Puls war flackernd und in der Peripherie kaum nachweisbar. Die Pupillen waren weit und reagierten gut. Es setzten sofort intensive therapeutische Bemühungen ein, die jedoch das Krampfbild nicht veränderten. Unter zunehmender Cyanose und gleichbleibend hoher Temperatur trat wenige Stunden nach der Aufnahme, am 25. 6. 1954, 8.40 Uhr, der Tod ein[1].

Die *innere Leichenschau* wurde 27 Std später von Prof. Gigensohn (Pathologisches Institut Göttingen; 377/54) vorgenommen. *Pathologisch-anatomische Diagnose:* Pertussis mit Bronchitis und Peribronchitis, hochgradiger Lungenblähung, herdförmigen Atelektasen und wenigen hämorrhagischen Pneumonieherden linksseitig. Infarktartige Zirkulationsstörungen der Milz. Diffuse Verfettung der Leber. Dilatation des rechten Herzens. Hirnschwellung. Eitrige Otitis media beiderseits. Blähung des Darmes. Nebenmilz. — Als *Grundleiden* wurde Keuchhusten, als *Todesursache* Pertussis-Encephalopathie mit Hirnschwellung angenommen.

Neuropathologische Untersuchungen (Neuropathologische Abteilung; 72/54). *Makroskopischer Befund.* Das Gehirn wog frisch 900 g, nach mehrmonatiger Härtung in 4%iger wäßriger Formaldehydlösung 1130 g, war somit erheblich vergrößert. Die Großhirnwindungen waren etwas abgeplattet, die Meningen nicht stärker blutgefüllt und nicht getrübt. Auf Frontalschnitten erschienen die Großhirnmarklager fast überall stärker durchblutet und grau verfärbt. Nur einzelne Markstrahlen, die innere Kapsel und der Balken waren weiß. Die grauen Gebiete der Rinde und der Stammganglien zeigten keine sichere Veränderung, insbesondere keine Blutung. Die inneren Liquorräume waren eng und glatt ausgekleidet. Der tiefere Hirnstamm war unauffällig.

Abb. 6. Fall 2. Stirnhirnrinde. Viele Nervenzellen zeigen die „Wässerveränderung" im Sinne von Nissl- (*WV*), die vielleicht mit dem hochgradigen Ödem zusammenhängt. Perivasculär nicht selten dunklere Schlieren eiweißreicher Extravasate (*E*). Kresylviolettfärbung. Vergr. 400:1

[1] Eingehende Beschreibung des Krankheitsverlaufs siehe bei Zobel (1959).

Histologischer Befund. Die Untersuchung erfolgte an mehreren großen in Paraffin eingebetteten Blöcken des Großhirns und des tieferen Hirnstamms.

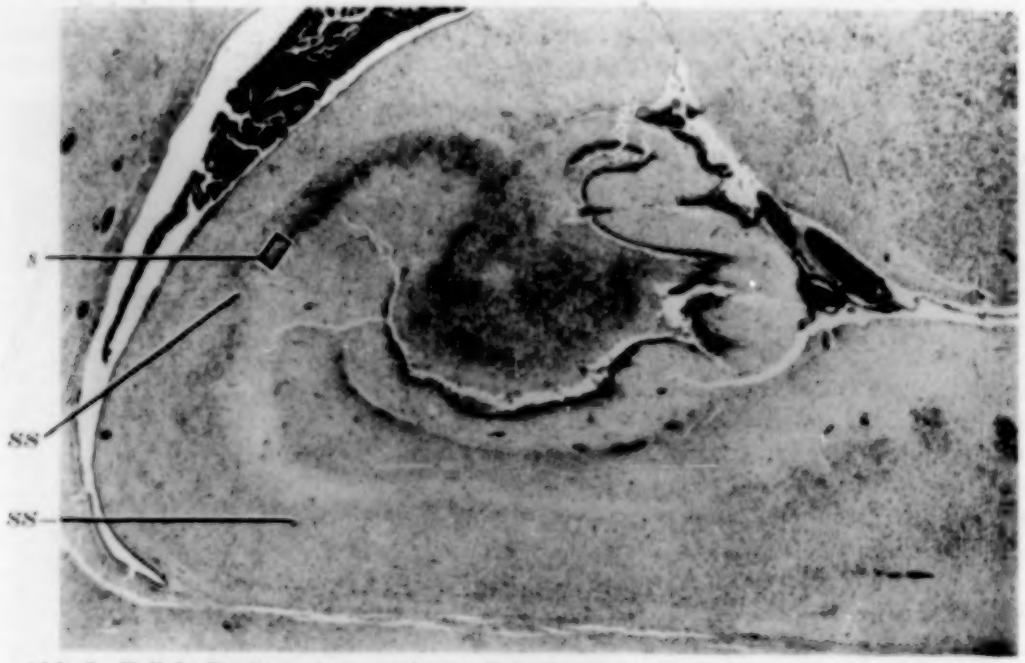


Abb. 7. Fall 2. Rechtes Ammonshorn. Der Sommersche Sektor (*SS*) ist abgeblaßt; die Nervenzellen sind aber noch nicht völlig verschwunden. *S* Ausschnitt, in Abb. 8 stärker vergrößert. Kresylviolettfärbung. Vergr. 11,5:1

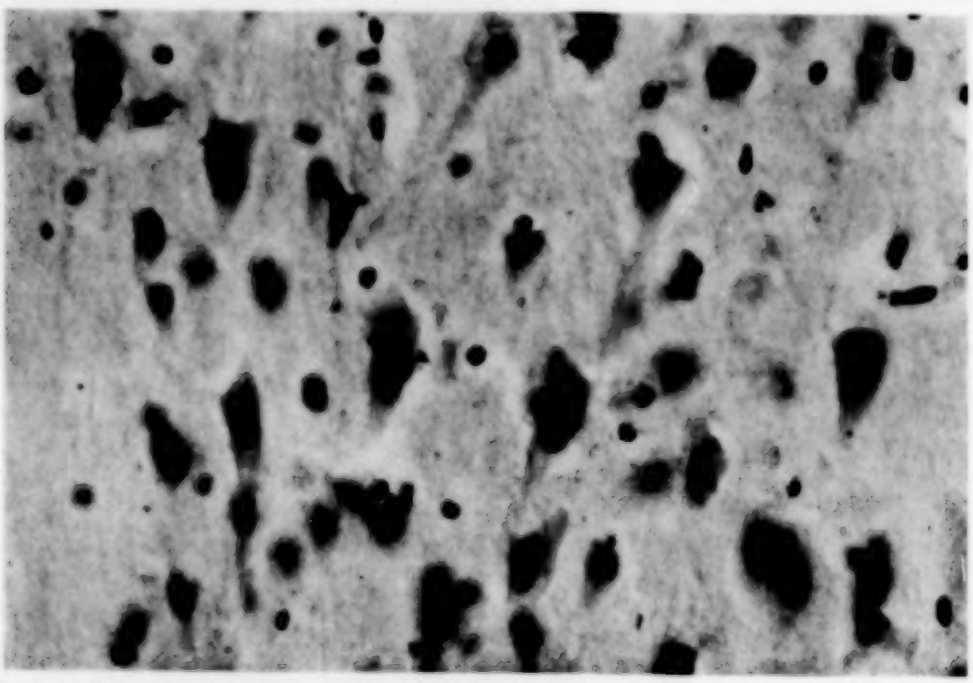


Abb. 8. Fall 2. Ausschnitt aus Abb. 7. Sämtliche Nervenzellen der Ammonshornwindung zeigen die ischämische Erkrankung. Vergr. 400:1

Die Großhirnmarklager sind überall durch ein mehr oder weniger ausgeprägtes *akutes Ödem* gekennzeichnet. Die Markfaserung ist vor allem zentral aufgelockert. Die perivasculären Räume sind erweitert und enthalten an vielen Stellen eiweiß-

reiche, bei Nisslfärbung metachromatisch rötliche Substanzen. Blutungen sind im allgemeinen nicht vorhanden; nur im Schläfenlappenmark ist das Ödem mit kleinen Diapedesisblutungen verbunden. Eine zellige Reaktion auf das Ödem ist nicht deutlich nachzuweisen.

Die Architektonik der *Großhirnrinde* ist nicht gestört, insbesondere sind nirgends deutliche Erbleichungen oder laminäre Ausfälle nachweisbar. Jedoch erweisen sich die meisten Nervenzellen verändert. Zwei Arten von Veränderungen treten besonders hervor:

Viele Nervenzellen der Pyramidenschichten haben einen stark gequollenen Zellleib mit oft geplatzter Zellmembran; Nisslschollen sind nicht nachzuweisen. Diese, der „Wasserveränderung" (Nissl 1903) ähnliche Veränderung ist sehr ausgebreitet und vielleicht nicht nur als Artefakt, sondern auch als Ausdruck einer *Ödemschädigung* anzusehen (Abb. 6).

Andere Nervenzellen der Großhirnrinde zeigen mit dunklen pyknotischen Kernen und homogenisiertem Zelleib die *ischämische Erkrankung* im Sinne von Spielmeyer (1922). Vor allem in den Ammonshörnern herrscht diese Veränderung vor (Abb. 8). Der Sommersche Sektor der Ammonshornwindung ist deutlich erbleicht, ohne daß die Nervenzellen schon völlig verschwunden wären (Abb. 7).

An den Nervenzellen der *Stammganglien* sehen wir im wesentlichen ähnliche Erscheinungen, wenn auch gradmäßig geringer. Vor allem in den Thalami zeigen die Nervenzellen einen beträchtlichen Wechsel zwischen normalem Bau und pathologischen Erscheinungen.

Der *tiefere Hirnstamm* ist im wesentlichen unverändert. Nur viele Purkinjezellen des Kleinhirns sind auf ischämische Erkrankung verdächtig.

Zusammenfassung. Ein 8 Monate altes Kind wurde nach 14tägiger Keuchhustenerkrankung mit der Diagnose „Tetanie" in eine Kinderklinik gebracht. Es bestanden tonisch-klonische Krämpfe, die sich therapieresistent erwiesen und unverändert bis zum Tode, der wenige Stunden später eintrat, anhielten. Die Sektion ergab Hirnschwellung als Todesursache. — Die histologische Untersuchung ergibt ein akutes Ödem der Großhirnmarklager, das nur im Schläfenlappen mit kleinen Blutaustritten verbunden ist. In der Großhirnrinde sind nirgends Erbleichungen nachzuweisen; doch sind viele Nervenzellen ischämisch erkrankt, insbesondere in den Ammonshörnern. Noch ausgebreiteter ist die „Wasserveränderung" der Nervenzellen, die möglicherweise mit dem hochgradigen Ödem zusammenhängt. Ähnliche, aber etwas geringere Veränderungen treten an den Nervenzellen der Stammganglien hervor, während der tiefere Hirnstamm keine Auffälligkeit zeigt. Nur die Purkinjezellen des Kleinhirns sind verdächtig auf ischämische Erkrankung.

Fall 3. *Krankengeschichte.* Anita W. wurde am 11. 2. 1955 rechtzeitig mit einem Gewicht von 3500 g geboren. Bis zu ihrer Keuchhustenerkrankung hatte sie 1mal eine Ernährungsstörung und vermutlich Röteln gehabt. Gegen Pocken war sie noch nicht geimpft, dafür aber 3mal gegen Pertussis. Ihre 3 älteren Brüder litten zur Zeit an Keuchhusten.

Die kleine Patientin, die am 2. 11. 1955 in die Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses Hildesheim (Dr. Dr. Roos) eingeliefert wurde, war vor 4 Wochen an Husten erkrankt, der in den letzten 8 Tagen stärker geworden war. Bei dem Husten stellte sich starkes Ziehen ein. Nachts hustete sie dauernd, tagsüber fast jede Stunde und würgte dabei Schleim heraus. In diesen 4 Wochen hatte Anita

stark an Gewicht abgenommen. Seit etwa 8 Tagen zitterte sie und war etwas schreckhaft geworden. — Der Aufnahmebefund zeigte ein 9 Monate altes dystrophisches Kind in schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Es hatte einen schweren Keuchhustenanfall mit typischem Ziehen und Schleimhochwürgen. Die Haut war unsauber, zeigte kein Exanthem. Lymphknoten waren cervical beiderseits ein wenig zu tasten. Am auffallend flachen Thorax fand sich trotz vorangegangener Rachitisprophylaxe ein ausgeprägter Rosenkranz und eine Harrisonsche Furche. Über den Lungen waren diffus über allen Abschnitten auskultatorisch grobe bis mittelblasige, trockene Rasselgeräusche zu hören. Die Lungengrenzen standen tief. Am Herzen ergab die physikalische Untersuchung keinen pathologischen Befund. Das Abdomen war schlaff und etwas gebläht. Die Leber stand einen Querfinger unter dem Rippenbogen. Am Nabel fand sich ein kirschgroßer Bruch. Rachen und Zunge waren hochrot; auf der Unterseite der Zunge sah man ein großes, breites Zungenbandulcus. Die Reflexe waren lebhaft. Es zeigte sich ein feinschlägiger Ruhetremor. Die vorläufige Diagnose lautete: *schwerer Keuchhusten, Bronchitis, Dystrophie, Keuchhusten-Encephalopathie?, Vulvitis, Rhinitis.*

Im *weiteren Verlauf* wird das schwerkranke Kind weiterhin häufig von sehr heftigen, mit Cyanose verbundenen Keuchhustenanfällen gequält. Am 6. 11. 1955 treten 2mal klonische, 2—3 min dauernde Krämpfe hinzu. Der Liquor ist unauffällig. Die massiven Lungenveränderungen bessern sich trotz aller Behandlungsmaßnahmen (Antibiotica, Phenothiazine, Kreislaufmittel, Sauerstoff) nur wenig. Bis zum 10. 11. nehmen die Hustenanfälle ab, die Atmung wird tiefer und weniger angestrengt. Am 13. 11. hustet Anita aber wieder kräftiger und häufiger, es treten allgemeine Ödeme auf und der Stuhl wird wäßrig. Das Zittern hält an. Im Liquor ist jetzt das Eiweiß leicht vermehrt (2,0 Gesamteiweiß nach Kafka, positive Pandysche Reaktion). Vom 16. 11. an ist der Zustand hoffnungslos. Bei maximaler Lungenblähung und ausgebreiteten Bronchopneumoniezeichen wird die Atmung unregelmäßig, um über eine lange Agonie am 18. 11. 1955, 11.15 Uhr, schließlich ganz auszusetzen[1].

Dr. Dr. Roos vermerkt bei der *Leicheneröffnung*, daß aus den Hautschnitten reichlich Ödemflüssigkeit abfließt. Zusammen mit den nachträglich von Prof. Gruber, Göttingen, durchgeführten Untersuchungen ergibt sich folgender Befund: Die *Lungen* sind massiv infiltriert und überlagern das Herz fast vollständig. Sie kollabieren nicht, sondern „stehen". Geringe Bezirke an der Oberfläche sind emphysematös gebläht. Die dorsalen Partien scheinen zum Teil hämorrhagisch infiltriert zu sein. Der Oberlappen und die Innenseite der linken Lunge sind mit kleinen Verdichtungsherden versehen. Solche Herde nehmen in der Hilusgegend des Unterlappens zu. Die rechte Lunge ist im Spitzenbereich von zahlreichen luftleeren Teilchen durchsetzt, die weiß, knötchenartig aussehen; ihre Substanz läßt sich mit der Messerspitze leicht herausheben. Diese Herdchen nehmen im Mittel- und Unterlappen an Zahl zu. Histologisch ergibt sich eine schwere, zur Nekrose führende Pneumonie vieler feinster Läppchen, teilweise mit Blutungen in das infiltrierte Gebiet, das manchmal scharf abgegrenzt ist von nachbarlichem gebläht i Lungengewebe. An anderen Stellen sind die bronchopneumonischen Herde von Ödem umgeben. Die kleinen Bronchialzweige sind entzündlich verändert, nicht aber die größeren Äste. Die Alveolen sind oft stark gedehnt und manchmal wie ausgegossen von einer ziemlich homogenen fast strukturlosen Masse, die nicht sehr reichlich Leukocyten enthält. Sehr auffällig ist der Umstand, daß viele Bronchiolen im Querschnitt ein geschichtetes Plattenepithel ohne Verhornung zeigen, wo man eigentlich ein flimmerndes Cylinderepithel erwarten würde. Nirgends erkennbare Tuberkelbildung. — Die Untersuchung der übrigen Organe ergibt nichts Auffälliges.

[1] Eingehende Schilderung des Krankheitsverlaufs siehe bei Zobel (1959).

Neuropathologische Untersuchungen (Neuropathologische Abteilung: 15/56). *Makroskopischer Befund.* Die Dura ist auffallend fest mit der Schädelkalotte verwachsen. Die bei der Eröffnung des Schädels abfließende Liquormenge ist nicht auffallend vermehrt. Das Gehirn erscheint mäßig ödematös und zeigt leichte Windungsabplattungen.

Nach der Formolhärtung wiegt das Gehirn 630 g. Es ist sowohl an der äußeren Oberfläche als auch an den frontalen Schnittflächen auffallend blaß. Die Großhirnmarklager zeigen an manchen Stellen unscharf begrenzte Grauverfärbungen. Die Grisea lassen keine sichere krankhafte Abweichung erkennen.

Histologischer Befund. Im breiten Band der *Ammonshornwindung* sehen wir beiderseits fleckförmige Nervenzellausfälle. Die verbliebenen Zellen sind zum Großteil mit Kernpyknose und Homogenisierung des Cytoplasmas ischämisch verändert. Auf solche Nervenzellen stößt man auch, wenn auch weniger häufig, in anderen Gebieten der *Großhirnrinde* und im *Striatum*. Es fehlen jedoch umschriebene oder laminäre Erbleichungen.

Das Großhirnmark zeigt deutliche Ödemveränderungen mit wolkiger Aufhellung der Markfaserung. Die subcorticalen „Wasserscheidenzonen" (Orthner 1953) sind an vielen Stellen besonders aufgelockert. Die Makroglia tritt durch große helle Zellen besonders hervor, ist offenbar aktiviert.

In den Gebieten des *Zwischenhirns*, des *tieferen Hirnstamms* und des *Kleinhirns* keine sicheren Ausfälle und nur gelegentlich ischämische Zellveränderungen. Ödem ist auch im Kleinhirnmark nachweisbar.

Zusammenfassung. Die 9 Monate alte Anita W. kam mit schwerem Keuchhusten, Bronchitis und Dystrophie zur Aufnahme in ein Kinderkrankenhaus. Während des 15tägigen Aufenthalts hatte das Kind 2mal kurzdauernde klonische Krämpfe und einen feinschlägigen Ruhetremor. Zunächst besserte sich die Krankheit unter intensiver Behandlung; dann stellte sich aber eine Bronchopneumonie ein, die schließlich zu einem Versagen von Kreislauf und Atmung führte. — Die histologische Untersuchung ergibt fleckförmige Nervenzellausfälle im breiten Band des Ammonshorns; ischämisch veränderte Nervenzellen sind auch in anderen Großhirnrindengebieten und im Striatum zu finden. Das Großhirnmark ist ödematös. Die Makroglia scheint aktiviert zu sein. Im Zwischenhirn, tieferen Hirnstamm und Kleinhirn sieht man nur vereinzelt ischämische Zellveränderungen.

Besprechung der Ergebnisse

Den auffälligsten Befund bietet Fall 1 in Form der schon makroskopisch sichtbaren *Blutungen in fast sämtliche Markgebiete*. Man muß sich zuerst die Frage stellen, ob diese Veränderung ausschließlich als geweblicher Ausdruck der Pertussis-Encephalopathie zu deuten ist oder ob hierbei noch andere Faktoren mitgespielt haben, die es zu berücksichtigen gilt.

Bei der klinischen Untersuchung des Kindes wurden Anzeichen von *Mongolismus* festgestellt. Bei der Gehirnsektion fanden sich keine anatomischen Veränderungen, die als Hinweis für das Bestehen eines Mongolismus gelten könnten, wie Wachstums- und Entwicklungsrückstand,

mangelhafte Differenzierung und Fehldifferenzierung (Jacob 1956). Auch sprach nichts für das Vorliegen einer angeborenen Gefäßhypoplasie, wie sie bei Mongoloiden angenommen wird. Wir sehen daher keine Möglichkeit, die schweren Veränderungen mit einer mongolistischen Fehlbildung in Beziehung zu setzen.

Es muß ferner die Möglichkeit eines *Impfschadens* erwogen werden, weil das Kind im konvulsiven Stadium mit Phytossan (in ihrer Wirkung abgeschwächte Pertussiserreger) aktiv immunisiert wurde. Nach Bastin (1959) ist die Verabreichung von Impfstoffen im Stadium convulsivum nicht angezeigt; er sah dabei Fieberschübe, Exacerbation der Hustenanfälle und manchmal Krampfzustände. Im gegensätzlichen Sinne spricht sich Loeber (1959) aus, der einen Impfschaden in keinem seiner Fälle beobachtete.

Solche fast ausschließlich auf die Markgebiete beschränkten Blutungen und Ödemschäden wurden in erster Linie bei Vergiftungen gesehen (z. B. Orthner 1953). Man muß in unserem Fall erwägen, ob sie nicht Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Reaktion des cerebralen Gefäßbindegewebes sein und mit der am Höhepunkt der Krankheit, 9, 6 und 4 Tage vor dem Tode, durchgeführten Vaccination zusammenhängen könnten. Denn nach Hansen (1958) ist die akute Hirnschädigung die gefährlichste Komplikation der Keuchhustenschutzimpfung. Köng (1953) stellte 82 Fälle aus der Weltliteratur (darunter 12 Todesfälle) zusammen und fügte 2 eigene Beobachtungen hinzu. Auffälligerweise fehlt aus Deutschland jede einschlägige Mitteilung, obwohl hier die sog. therapeutische Vaccination seit Jahrzehnten üblich ist, und dabei am ehesten mit schweren Reaktionen zu rechnen wäre (Hansen 1958).

Ausgedehnte Markblutungen bei Pertussis-Encephalopathie, allerdings nicht so ubiquitär wie in unserem Fall, wurden in der Literatur in erster Linie von Singer (1930) beschrieben. Da es zu dieser Zeit noch keine Schutzimpfung gab, fällt der Verdacht eines Impfschadens fort. Vielleicht war für die besonders starke Ausprägung der Permeabilitätsschäden in unserem Falle die Tatsache von Bedeutung, daß es sich um ein sehr junges Kind handelte. Die Blut-Gehirnschranke ist beim Säugling noch unvollständig ausgeprägt. Das Gehirn des Säuglings ist nicht nur physiologischerweise viel stärker durchfeuchtet als das des Erwachsenen, sondern es reagiert auch auf die verschiedensten Noxen leichter mit Ödembildung (Orthner 1956). Die Ödemneigung des Marks dürfte wenigstens teilweise mit dessen lockeren Webung zusammenhängen. — *Zusammenfassend halten wir uns mangels Parallelfälle in der Literatur nicht für berechtigt, diese ungewöhnlichen Markblutungen mit einer Impfschädigung in Zusammenhang zu bringen.*

Nach dem histologischen Bild unterliegt es keinem Zweifel, daß es sich durchweg um *Diapedesisblutungen* (Hirnpurpura) handelt, also um

den Ausdruck einer Störung der Blut-Gehirnschranke höchsten Grades. Die Durchlässigkeitsstörung beschränkt sich nicht wie beim gewöhnlichen Ödem auf vermehrte Transsudation und verringerte Resorption von Gewebswasser, auch nicht auf die Exsudation eiweißreichen, „gewebefeindlichen" Blutplasmas, sondern der totale Ausfall der abdichtenden Gefäßfunktion führt schließlich auch zum Austritt geformter Blutelemente ins Gewebe, ohne daß Gefäßzerreißungen vorliegen. Man kann daher die Hirnpurpura als *letzte Stufe eines Hirnödems* auffassen.

Bei der pathogenetischen Deutung eines Hirnödems ist zunächst die Unterscheidung zwischen aktivem und passivem Ödem wichtig (Orthner 1953). — Unter *aktivem Ödem* sind Durchlässigkeitssteigerungen gemeint, die durch einen Entzündungsreiz, wahrscheinlich reflektorisch über die Gefäßnerven, ausgelöst werden. Die Schranke ist nicht gestört, sondern nur verändert, und zwar zur Abwehr einer Schädlichkeit oder zur Reparation einer Schädigung. Man kann das aktive Ödem auch als „seröse Entzündung" bezeichnen. — Es ist indessen unwahrscheinlich, daß primär entzündliche Vorgänge bei der Keuchhustenencephalopathie eine Rolle spielen. Fonteyne u. Dagnelie (1932), Mitarbeiter von Gengou, konnten aus der Gehirnsubstanz von 3 Kindern mit tödlicher Keuchhusteneklampsie kulturell keine Pertussisbacillen züchten. Die Bacillen scheinen auch in schweren Fällen nicht ins strömende Blut überzutreten (Fonteyne 1932). Heute herrscht die Überzeugung vor, daß der Bacillus haemophilus pertussis lediglich in der Trachealschleimhaut und deren Sekret vorkommt (Oswald 1956). Vor allem spricht das Gewebsbild, auch in unseren Fällen, sehr gegen eine Encephalitis. Wir sehen weder in den Meningen noch im Gehirn entzündliche Infiltrate. Bei den in Fall 1 erwähnten polymorphkernigen Leukocyten, die inmitten der schwer veränderten Markgebiete vereinzelt aus den Gefäßen ausschwärmen, handelt es sich um die für frische Nekrosen charakteristischen leukocytären Wanderzellen, die die eben beginnende mesenchymale Reaktion, also eine sekundäre, reparative Entzündung, anzeigen. *Die cerebrale Komplikation des Keuchhustens ist primär nicht entzündlicher Natur*, das geht auch aus unseren Befunden deutlich hervor.

Damit ist ein *passives Ödem* anzunehmen, bei dem man nach Scholz (1939) und Reichardt (1957) zwischen hämodynamisch und toxisch bedingter Schrankenstörung unterscheiden kann. — Es ist allgemein bekannt, daß die Kranken während der Hustenanfälle oft stark cyanostisch werden. In den Augenlidern können Blutungen auftreten, so daß die Annahme einer venösen Rückstauung in den Kopfraum ihre Berechtigung hat. So faßten die älteren Autoren die Hirnblutungen bei der Pertussis-Encephalopathie in erster Linie hämodynamisch bedingt auf. Später setzte sich der Gedanke durch, daß die „Keuchhusteneklampsie" durch

Toxine hervorgerufen werde. Der regelmäßig stark erniedrigte Prothrombinspiegel (Oswald 1956) dürfte die Blutungen begünstigen.

Wir möchten die ausgedehnten Blutungen im Fall 1 in erster Linie als toxisch bedingt ansehen, denn sie gleichen in ihrer Ausbreitung weder den Stauungsblutungen bei Thrombosen der äußeren noch denen bei Thrombosen der inneren Hirnvenen: Die Rinde ist überall frei, und auch das Gebiet um die Ventrikelwinkel ist verhältnismäßig wenig betroffen. Die Terminalvenen sind nicht thrombosiert. Die Masse der Blutungen sitzt sowohl im Großhirn als auch im Kleinhirn in den besonders ödembereiten „Wasserscheidenzonen" (Orthner 1953), d. h. in jenen Gebieten, die von den drainierenden Venenstämmen am weitesten entfernt liegen (Abb. 2). Eine toxische Schädigung der vom Gefäßendothel gebildeten Blut-Gehirnschranke, die möglicherweise über eine Antigen-Antikörperreaktion zustande kam (Maitland u. Guérault 1958), ist das Primäre. Darüber hinaus können hämodynamische Druckschwankungen während der Hustenanfälle die Blutungen verstärkt haben. Der ungewöhnlich hohe Grad der Permeabilitätsstörungen hängt vielleicht mit einer besonders massiven Einschwemmung des Keuchhustenbacillen-Endotoxins zusammen, das nach der Auffassung der meisten Autoren (Neurath 1904, Husler u. Spatz 1924, Jochims 1928, Fonteyne u. Dagnelie 1932, v. d. Esche 1935, Glanzmann 1952) den cerebralen Prozeß auslöst. Wesentlich ist dabei, daß es sich um einen jungen Säugling gehandelt hat; die noch unvollkommen ausgebildete Schrankenfunktion der Gefäßendothelien ist durch Toxin besonders leicht störbar.

Als zweite Gruppe von Veränderungen finden wir Erscheinungen an den Nervenzellen, die seit Spielmeyer (1922) als *Sauerstoffmangelschäden* gedeutet werden. Diese *elektive Parenchymnekrose* wurde im Gegensatz zu den bisher wenig beachteten Ödemschäden in der Literatur als typisch für Keuchhustenencephalopathie beschrieben. Man kann zwei Stadien unterscheiden, zwischen denen es fließende Übergänge gibt.

Im ersten Stadium wird ein Großteil der Nervenzellen eines Griseums von der *„ischämischen"* oder der ihr wesensgleichen *„homogenisierenden Nervenzellnekrose"* ergriffen. Wir finden diese elektive, disseminierte Nervenzellnekrose in der Großhirnrinde unserer Fälle weit verbreitet; in den Fällen 2 und 3 ist eine Bevorzugung der Ammonshörner festzustellen. Hirnstamm und Kleinhirn sind weniger befallen.

Das zweite Stadium erzeugt das Phänomen der *Erbleichung*, das im Nisslpräparat erscheint, wenn sämtliche Nervenzellen einer ischämischen Nekrose verfallen (Scholz 1957a) und unter Zurücklassen gelegentlicher Zellschatten und kleiner Kerntrümmer verschwinden. Wir sehen Erbleichungen nur in der Großhirnrinde des 1. Falles.

Unter den einzelnen Autoren besteht weitgehende Einigkeit über die Prädilektionsorte. Der Höhepunkt des Prozesses wird in den Sommer-

schen Sektor des Ammonshorns lokalisiert. Dazu treten diffuse oder umschriebene Ausfälle im Isocortex, weniger in Stammganglien und Kleinhirn (Husler u. Spatz 1924, Neubürger 1925, Singer 1930, Yamaoka 1929, Volland 1958). Damit ordnet sich das Schädigungsmuster in die „Vulnerabilitätsordnung der Gewebsschäden bei Hypoxämie und cerebraler Oligämie", wie sie Scholz (1957b) zusammenfassend darstellt, und unsere Fälle 2 und 3 passen in diesen Rahmen. Unser Fall 1 zeigt hingegen nicht die typische Lokalisation, da die Ammonshornformation von Erbleichungen weitgehend verschont geblieben ist, während an einigen Stellen des Isocortex typische Erbleichungen sitzen.

Bei Betrachtung der Abb. 2 erkennt man, daß die *Erbleichungen beiderseits im Bereich des Sulcus frontalis superior und des Sulcus interparietalis* liegen. Sie stimmen mit der Verteilungsform der Rindenläsionen beim Typ II der cerebralen Thrombangiitis obliterans (v. Winiwarter-Buerger) überein, auf die Lindenberg u. Spatz (1940) und Meyer (1948) hingewiesen haben. Es handelt sich um den Grenzbereich zwischen den Versorgungsgebieten der vorderen und mittleren Hirnschlagader. 1953 wies Meyer nach, daß sich auch frühkindliche Hirnschäden bevorzugt in arteriellen Grenzgebieten abspielen, und 1958 konnte er die gleiche Lokalisation für bestimmte arteriosklerotische Erweichungen aufzeigen.

Nach Meyer (1953, 1958) hängt die *Vulnerabilität der Grenzgebiete* sowohl mit angioarchitektonischen als auch mit hämodynamischen Besonderheiten zusammen. An den „Nahtstellen" der Versorgungsbereiche entsteht in der Ontogenese vermutlich kein lückenloses Capillarkontinuum; der Blutstrom umgeht teilweise die Grenzgebiete durch präcapillare Anastomosen. Aus Farbstoff-Durchspülexperimenten und aus angiographischen Befunden ergibt sich die Neigung der Grenzgebiete zu Blutdruckabfall und Mangeldurchblutung.

Die Beachtung der Grenzgebiete vermag das Schädigungsmuster bei vielen cerebralen Kreislaufstörungen überzeugend zu deuten. In unserem Fall 1 sind die Erbleichungen insofern als *Grenzgebietsschäden* im Sinne von Meyer (1953) aufzufassen, als sie im Gebiet der arteriellen Nahtstellen liegen. Man darf jedoch nicht außer acht lassen, daß sie *überwiegend in der Tiefe der Furchen* sitzen. Die Nahtstellen befinden sich auch an den Windungskuppen; die Kuppen sind aber weitgehend verschont. Die marknahen Rindengebiete erweisen sich unverkennbar als besonders gefährdet. Das geht auch aus der Abb. 3 hervor; sie zeigt, daß die im allgemeinen besonders resistente Area striata (s. S. 267) dort, wo sie im Bereich der Fissura calcarina tief ins Mark vordringt, von Erbleichungen durchsetzt ist, während die totale Erbleichung der einem Grenzgebiet entsprechenden Mantelfläche an den Windungskuppen durch erhaltene Nervenzellgruppen unterbrochen wird. *Die Grenzen der*

arteriellen Versorgungsbereiche können dieses Schädigungsmuster nicht vollständig erklären.

Auf die große *Bedeutung des venösen Drainagesystems* für die Ödemlokalisation im Gehirn wurde bereits hingewiesen. Aber nicht nur beim Ödem, sondern auch bei anderen cerebralen Kreislaufstörungen sollten die pathogenetischen Vorstellungen nicht einseitig am zuführenden Schenkel, am Bild der „letzten Wiese", die bei Fehlern in der *Bewässerungsanlage* besonders gefährdet ist, haften. Der abführende Schenkel, Störungen der *Ent*wässerung, sind oft von gleich großer Bedeutung. Die „letzte Wiese" der arteriellen Grenzgebiete liegt hinsichtlich der Stoffzufuhr, der „Sumpf" der venösen „Wasserscheidenzonen" — im allgemeinen die subcorticalen Markgebiete — hinsichtlich der Stoffabfuhr am ungünstigsten. Da die beiden Gebiete nicht identisch sind, kann aus der Lokalisation einer Schädigung auf das Überwiegen des arteriellen oder venösen Faktors in der Pathogenese geschlossen werden.

Nun ist es allerdings nicht möglich, die Erbleichungen in den Windungstälern des Falles 1 einfach als Ödemschäden aufzufassen. Die Nervenzellen sind im Gegensatz zu den Markscheiden gegenüber Ödem besonders resistent (Bodechtel 1934, Scholz 1949). Ödem macht keine elektiven Parenchymnekrosen. Auch diese Erbleichungen sind als Sauerstoffmangelschäden zu betrachten, sei es, daß man sie als Folgen der Atmungsbehinderung während der Hustenanfälle (Erstickung) ansieht, sei es als epileptische Krampfschäden.

Dennoch dürfte das Ödem für die Lokalisation der Erbleichungen eine wesentliche Rolle gespielt haben. In einem Fall subakuter mechanischer Erstickung eines Säuglings wurde ein ähnliches Ausbreitungsmuster gefunden (Oppermann u. Orthner 1959). Vielleicht übt das Ödem auf die ihm zunächstliegenden Neurone einen besonderen krampfauslösenden Reiz aus und entzündet hier zuerst die epileptische Erregung und Höchstleistung, in welcher der Sauerstoffbedarf vervielfacht ist. Auch bei der Schwangerschaftseklampsie (v. Braunmühl 1928, Benoit 1931, Bodechtel 1934, Wilke et al. 1955) und bei der Pseudourämie (Bodechtel 1933) dürften die Krämpfe durch Hirnödem ausgelöst werden. Andererseits könnte man an eine besondere Druckwirkung des massenvermehrten Marks auf die Windungstäler denken, durch die der Gasaustausch hier besonders behindert wird. Auf alle Fälle ist der Spüleffekt des Blutes, der Abtransport der Stoffwechselprodukte und mit ihm auch die Sauerstoffzufuhr nahe den venösen „Wasserscheiden" und in der Nachbarschaft des hochgradigen Marködems behindert. Immer, wenn elektive Parenchymnekrosen marknahe Rindenabschnitte bevorzugen (z. B. v. Braunmühl 1928, Jochims 1928, Bodechtel 1928, Scholz 1939), scheint neben dem Sauerstoffmangel eine Behinderung der venösen Drainage, also ein Ödemfaktor, beteiligt zu sein. Beim Säugling tritt dieser Ödemfaktor besonders

hervor (Orthner 1956). — In dem erwähnten Erstickungsfall (Oppermann u. Orthner 1959) nehmen die Schäden von frontal nach occipital zu, und in unserem Fall 1 sehen wir die ausgedehnteste Erbleichung im Hinterhauptslappen (Abb. 3). Auch diese Besonderheit des Schädigungsmusters scheint mit dem Ödem zusammenzuhängen. Bei erlahmendem Kreislauf ist in den untenliegenden, bei Rückenlage also hinteren Partien des Gehirns mit der stärksten Flüssigkeitsansammlung zu rechnen.

Ein auffallendes Vorkommnis ist das *Freibleiben des Brodmannfeldes 17* (Area striata) im Hinterhauptslappen des Falles 1. Bodechtel (1928, 1932), Scholz (1957 b) und Mátyus (1959) schildern diesen Befund bei verschiedenen Störungen der cerebralen Sauerstoffzufuhr, und auch der Erstickungsfall von Oppermann u. Orthner (1959) bot ihn. Das spricht für eine besondere Resistenz der Area striata gegen Sauerstoffmangel durch bessere Vascularisation dieses Gebietes oder durch spezifische Gewebsfaktoren im Sinne der Pathokliselehre. Es gibt aber auch Beispiele elektiver Schädigung der Sehrinde durch Kreislaufstörungen (Tokay 1933). Die von Scholz gesehene absolut scharfe Feldbegrenzung finden wir nicht. Im Falle 1 sind neben dem Feld 17 weite Bereiche des Feldes 18 verschont geblieben. Im Falle Oppermann u. Orthner reicht der Totalschaden in das Feld 17 hinein. Neben dem Umstand, daß die Area striata zum Unterschied von der Mantelfläche des Hinterhauptlappens nicht in einer arteriellen Grenzzone liegt (s. S. 265), müßte man erwägen, ob die Resistenz nicht mit der Tatsache zusammenhängt, daß die primären Rindengebiete im allgemeinen widerstandsfähiger sind als die phylogenetisch jüngeren sekundären.

Zusammenfassung

1. Es wird über 3 Fälle von Pertussis-Encephalopathie berichtet: Ein 10 Wochen alter Säugling starb in der 4. Krankheitswoche, ein 8 Monate alter Knabe nach 14tägiger, ein 9 Monate altes Mädchen nach 6wöchiger Krankheit.

2. Bei den beiden älteren Kindern entsprechen unsere Befunde einem Frühstadium der für Pertussis-Encephalopathie charakteristischen Hirnschäden (Husler u. Spatz 1924): ischämische Nervenzellveränderungen in der Großhirnrinde mit besonders starkem Befall der Ammonshörner.

3. Hingegen liegt bei dem schon mit 6 Wochen erkrankten Säugling der Schwerpunkt des pathologischen Prozesses in ausgedehnten Blutungen und Ödemnekrosen des Groß- und Kleinhirnmarks. Darüber hinaus finden sich auch hier elektive Parenchymnekrosen, aber in ungewöhnlicher Lokalisation.

4. Da dieses Kind im konvulsiven Stadium aktiv immunisiert wurde, besteht die Möglichkeit einer postvaccinalen Encephalopathie. Es sind aber in Deutschland noch keine ausgedehnten Impfschäden nach thera-

peutischer Vaccination beschrieben worden. Wir möchten die zu den Markblutungen führende Permeabilitätsstörung in erster Linie auf eine besonders massive Toxineinschwemmung beziehen.

5. Die Blut-Gehirnschranke ist beim Säugling noch unvollkommen und leichter störbar als beim älteren Kind. Hirnödem spielt bei allen Krankheitsprozessen des Säuglingsalters eine bedeutende Rolle. Es beeinflußt auch die Lokalisation typischer Sauerstoffmangelschäden, die sich im Falle 1 zwar im Bereich der arteriellen Grenzgebiete (Meyer), hier aber überwiegend in der Tiefe der Furchen finden. Das Ausbreitungsmuster der Sauerstoffmangelschäden wird nicht nur von den arteriellen Grenzgebieten, die bei Störungen der Stoffzufuhr besonders gefährdet sind, bestimmt, sondern auch von den venösen Wasserscheidenzonen (Orthner), die hinsichtlich der Stoffabfuhr am ungünstigsten liegen.

6. Toxisch bedingtes Ödem formt das anatomische Bild der Keuchhusten-Encephalopathie mehr als bisher angenommen. Unsere Fälle sprechen dafür, daß die Ödemneigung um so größer ist, je jünger die Kinder sind.

7. Die bekannte Aussparung der Area striata bei Sauerstoffmangelschäden hängt wahrscheinlich in erster Linie mit dem Umstand zusammen, daß die Sehrinde zum Unterschied von der Mantelfläche des Hinterhauptlappens nicht in einer arteriellen Grenzzone liegt. Darüber hinaus sind primäre Rindengebiete wahrscheinlich im allgemeinen widerstandsfähiger als phylogenetisch jüngere, sekundäre Areale.

Literatur

Bastin, R.: Über die Behandlung des Keuchhustens. Münch. med. Wschr. **101**, 37—40 (1959).

Benoit, W.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Rindenveränderungen bei Wochenbetteklampsie. Z. ges. Neurol. Psychiat. **131**, 602—609 (1931).

Bodechtel, G.: Befunde am Zentralnervensystem bei Spätnarkosetodesfällen und bei Todesfällen nach Lumbalanaesthesie. Z. ges. Neurol. Psychiat. **117**, 366—423 (1928).

Bodechtel, G.: Gehirnveränderungen bei Herzkrankheiten. Z. ges. Neurol. Psychiat. **140**, 657—709 (1932).

Bodechtel, G.: Hirnveränderungen bei den verschiedenen Formen der Uraemie unter Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 541—568 (1933).

Bodechtel, G.: Die Veränderungen an der Calcarina bei der Eklampsie und ihre Beziehungen zu den eklamptischen zentralen Sehstörungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **132**, 34—41 (1934).

Bordet, J., et O. Gengou: Le microbe de la coqueluche. Ann. Inst. Pasteur **20**, 731—741 (1906).

Braunmühl, A. v.: Über Gehirnveränderungen bei puerperaler Eklampsie und ihre Entstehung durch Kreislaufstörungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **117**, 698—727 (1928).

Esche, C. vor dem: Die Pathogenese der cerebralen Komplikationen des Keuchhustens. Mschr. Kinderheilk. **61**, 446—461 (1935).

Fonteyne, P.: Contribution a l'étude du pouvoir pathogène du Bacille coquelucheux. C. R. Soc. Biol. (Paris) **110**, 976—978 (1932).

Fonteyne, P., et J. Dagnelie: L'action de l'endotoxine coquelucheuse sur les centres nerveux. C. R. Soc. Biol. (Paris) **110**, 978—980 (1932).

Glanzmann, E.: Keuchhusten. Handb. inn. Med. **I/2**, S. 275—305. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.

Habel, K., and P. F. Lucchesi: Convulsions complicating pertussis. Amer. J. Dis. Child. **56**, 275—286 (1938).

Hansen, F.: Die Keuchhustenschutzimpfung. In: Schutzimpfungen, herausg. v. H. Spiess, S. 65—95. Stuttgart: Thieme 1958.

Hockenjos, E.: Beitrag zu den cerebralen Affektionen im Verlauf des Keuchhustens. Jb. Kinderheilk. **51**, 425—445 (1900).

Husler, J., u. H. Spatz: Die Keuchhusten-Eklampsie. Z. Kinderheilk. **38**, 428 — 465 (1924).

Jacob, H.: Mongolismus. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. **XIII/4**, S. 82—98. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Jarke, O.: Ein Fall von akuter symmetrischer Gehirnerweichung bei Keuchhusten. Arch. Kinderheilk. **20**, 212—219 (1896).

Jochims, J.: Ein Beitrag zur Keuchhusten-Encephalopathie. Z. Kinderheilk. **45**, 326—332 (1928).

König, E.: Zur Pertussis-Impfung und ihren Gegenindikationen. Helv. paediatr. Acta **8**, 90—98 (1953).

Lindenberg, R., u. H. Spatz: Über Thrombendarteriitis obliterans der Hirngefäße. Virchows Arch. path. Anat. **305**, 530—557 (1940).

Loeber, F.: Über die Behandlung des Keuchhustens. Münch. med. Wschr. **101**, 1021 (1959).

Maitland, H. B., and A. Guérault: Some surface components of haemophilus pertussis. J. Path. Bact. **76**, 257—274 (1958).

Mátyus, A.: Über anoxisch-vasale Hirnschäden. Schweiz. med. Wschr. **89**, 1010 — 1014 (1959).

Meyer, J.-E.: Studien zur cerebralen Thrombangiitis obliterans. Z. ges. Neurol. Psychiat. **180**, 647—680 (1948).

Meyer, J.-E.: Über die Lokalisation frühkindlicher Hirnschäden in arteriellen Grenzgebieten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **190**, 328—341 (1953).

Meyer, J.-E.: Zur Lokalisation arteriosklerotischer Erweichungsherde in arteriellen Grenzgebieten des Gehirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 421—432 (1958).

Neubürger, K.: Über die Pathogenese der Keuchhusteneklampsie. Klin. Wschr. **4**, 113—114 (1925).

Neurath, R.: Die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuchhustens. Arb. neurol. Inst. Univ. Wien **11**, 258—377 (1904).

Nissl, F.: Nervensystem. Encyklopäd. Mikrosk. Techn. **2**, 945—988. Berlin-Wien: Schwarzenberg & Urban 1903.

Oppermann, Ch., u. H. Orthner: Zur Frage frühkindlicher hypoxaemischer Hirnschädigungen (Erstickungsunfälle beim Säugling). Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 33—47 (1959).

Orthner, H.: Methylalkoholvergiftung mit besonders schweren Hirnveränderungen. Ein Beitrag zur Permeabilitätspathologie des Gehirns. Virchows Arch. path. Anat. **323**, 442—464 (1953).

Orthner, H.: Frühkindliche Ödemschäden des Gehirns. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 392 (1956).

Oswald, W.: Der Keuchhusten. Neuralmedizin **4**, 77—83 (1956).

Reichardt, M.: Das Hirnödem. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. Bd. **XIII/1B**, S. 1229—1283. Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer 1957.

Scholz, W.: Histologische Untersuchungen über Form, Dynamik und pathologisch-anatomische Auswirkung funktioneller Durchblutungsstörungen des Hirngewebes. Z. ges. Neurol. Psychiat. **161**, 424—439 (1939).

Scholz, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Oedem und plasmatischen Infiltrationen I. Arch. Psychiat. Nervenkr. **181**, 621—665 (1949).

Scholz, W.: a) Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen (elektive Parenchymnekrosen). Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. Bd. **XIII/1B**, S. 1284—1325. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

Scholz, W.: b An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. Bd. **XIII/1B**, S. 1326—1383. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

Siegmund, H.: Die geburtstraumatischen Veränderungen des Zentralnervensystems. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. Bd. **XIII/3**, S. 239—287. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Singer, L.: Zur Pathogenese der Keuchhusten-Apoplexie und Keuchhusten-Eklampsie. Virchows Arch. path. Anat. **274**, 645—696 (1930).

Spielmeyer, W.: Histopathologie des Nervensystems I. Berlin: Springer 1922.

Spielmeyer, W.: Zur Pathogenese örtlich elektiver Gehirnveränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **99**, 756—776 (1925).

Spielmeyer, W.: Die nicht eitrige Encephalitis im Kindesalter III. Mschr. Kinderheilk. **44**, 195—221 (1929).

Tokay, L.: Blindheit bei doppelseitiger Mikrogyrie der Calcarinagegend. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **129**, 426—439 (1933).

Volland, W.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei weiteren infektiösen Erkrankungen. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Path. Bd. **XIII/2A**, S. 1230—1325. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Wilke, G., E. Klees u. Renate Moschel: Gehirnveränderungen bei Schwangerschaftstoxikose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 377—416 (1955).

Yamaoka, Y.: Studien über das Keuchhustengehirn I. Z. Kinderheilk. **47**, 543—559 (1929).

Zobel, G.: Zur pathologischen Anatomie der Keuchhusten-Encephalopathie. Dissertation Göttingen 1959.

Professor Dr. H. Orthner, Göttingen, v. Siebold-Straße 5,
Klinik und Poliklinik für psychische und Nervenkrankheiten

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 271—276 (1960)

Aus der Kinderklinik der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Über den Entstehungsmechanismus der orthograden Darminvagination im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der Invaginationen an der Valvula ileocoecalis

Von

H.-M. Heinisch

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. März 1960)

Die große Anzahl von Untersuchungen über die Invaginationsentstehung steht in einem umgekehrten Verhältnis zu dem tatsächlichen Wissen über die Genese dieser Krankheit. Trotz wertvoller experimenteller Untersuchungsergebnisse wie detaillierter klinischer Beobachtungen sind die Ansichten der meisten Untersucher sehr verschiedenartig und teilweise widersprechend. In neueren Arbeiten über dieses Krankheitsbild wird sogar zunehmend die Diskussion der Ursachen fortgelassen und ersetzt durch die Bemerkung, daß der Großteil der Fälle ätiologisch unklar sei (Wild). Gleiches gilt auch für die Pathogenese. Darüber hinaus erschwert die Fülle der oft uneinheitlich und widersinnig gebrauchten Bezeichnungen der einzelnen Invaginationsformen die Verständigung. Selbst der mit der Materie vertraute Leser hat oft Schwierigkeiten bei der Rekonstruktion und Deutung der geschilderten Befunde, zumal es manchmal auch bei der Operation schwierig ist, die anatomischen Verhältnisse exakt und erschöpfend zu analysieren. Andererseits ist wiederum gerade für die Analyse und Deutung der Operationsbefunde die Kenntnis des Mechanismus der Darmeinscheidung wertvoll und dürfte zu einer weiteren Klärung dieser schwerwiegenden Form der Passagestörung des Darmes beitragen.

Bekanntlich bezeichnet man als Invagination das teleskopartige Ineinanderschieben von zwei benachbarten Darmanteilen. Theoretisch sind, eine entsprechende Elastizität, lichte Weite und Fixation des Darmes vorausgesetzt, folgende Möglichkeiten für das Zustandekommen bzw. Fortschreiten des teleskopartigen Ineinanderschiebens des Darmes gegeben:

1. Der durch umschriebene Kontraktion des Darmes gebildete Kopf des Invaginates wandert aktiv in den benachbarten nicht kontrahierten Darmabschnitt hinein und bleibt stets als Kopf an der Spitze des Invaginatum. Durch aktives Wandern des Kopfes über einen Zug an der äußeren Umschlagfalte, dem sog. Kragen der Invagination, vergrößert sich dieselbe ausschließlich auf Kosten der Scheide. Der Kragen der Invagination ist dabei ständig in Bewegung und wird von immer neuen Darmanteilen der Scheide gebildet (Abb. 1).

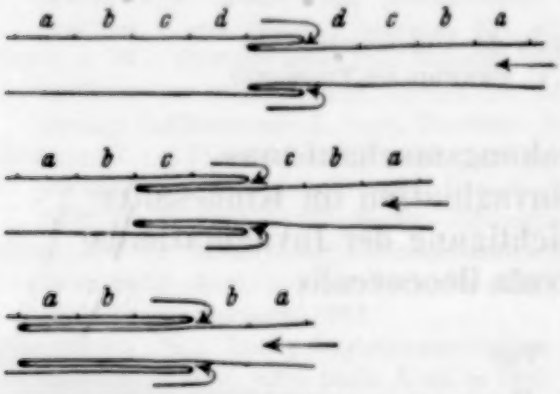


Abb. 1. Theoretische Möglichkeit der Invaginationsentstehung bei feststehendem Kopf durch aktives Fortschreiten des eingescheideten Darmes, wobei sich das Invaginans passiv verhält

2. Bei feststehender äußerer Umschlagfalte (Kragen der Invagination) schiebt sich ein zunächst kontrahierter Darmabschnitt schließlich immer mehr in den benachbarten, nicht kontrahierten Darm hinein, indem sich immer neue Darmanteile an der inneren Umschlagfalte, dem sog. Kopf der Invagination, entrollen. Hierbei wird der Kopf stets von neuen Darmanteilen gebildet und wandert vorwärts. Die äußere Umschlagfalte, der Kragen, bleibt dagegen stets als solcher bestehen und verharrt in seiner ursprünglichen Lage. Die Bildung bzw. das Fortschreiten erfolgt auf diese Weise ausschließlich auf Kosten des eingescheideten Darmes, des sog. Invaginatum, wobei die Invagination durch Entrollen immer neuer Darmanteile im Bereich des Kopfes an Größe zunimmt und vorwärtsschreitet (Abb. 2).

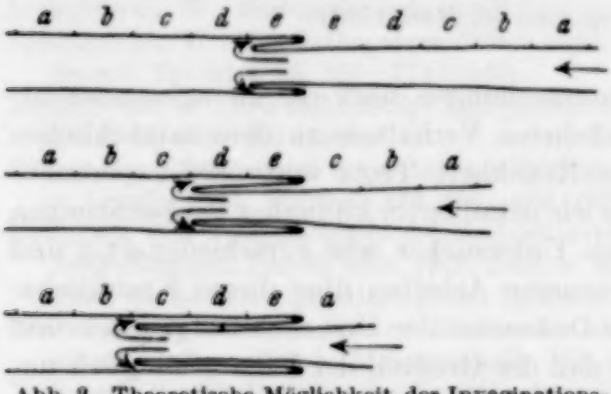


Abb. 2. Theoretische Möglichkeit der Invaginationsentstehung durch Prolaps des Invaginatum in die feststehende Scheide (Hernia intra-intestinalis)

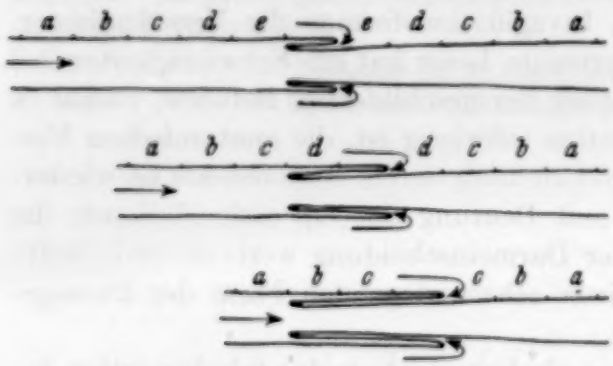


Abb. 3. Invaginationsentstehung bei feststehendem Kopf infolge aktiver Überwanderung des Invaginatum durch das Invaginans (tierexperimentell bestätigt)

3. Bei dieser Art der Invaginationsentstehung wandert im Gegensatz zu den beiden ersteren Formen nicht das Invaginat, sondern das Invaginans (Intussuscipiens), d. h. die Scheide der Invagination über das Invaginatum. Über einen kontrahierten Darmabschnitt wandert der caudal anschließende, nicht kontrahierte Darmanteil nach kranial und bildet die Invagination auf Kosten und durch die Tätigkeit der Scheide. Kopf bzw. Invaginat verändern ihre Lage nicht, sondern die Scheide wandert, wobei die äußere Umschlagfalte stets von neuen Darmanteilen der Scheide gebildet wird (Abb. 3).

Von Kombinationen dieser 3 Grundformen abgesehen sind damit bereits die Möglichkeiten für die Bildung einer orthograden Darmeinscheidung erschöpft. In den graphischen Darstellungen wurden der besseren Orientierung wegen die verschiedenen Darmstrecken mit Buchstaben markiert und die feststehenden Darmbezirke (Kopf bzw. Kragen der Invagination) schwarz ausgefüllt gekennzeichnet.

Bei Durchsicht der Literatur lassen sich für sämtliche oben dargestellten Entstehungsmechanismen der Darminvagination Anhänger finden. Nachdem die lange Zeit gültig gewesene paralytisch-passive Entstehungstheorie von LEICHTENSTERN verlassen worden war, vertrat man im wesentlichen die erste der eingangs geschilderten Theorien der Invaginationsentstehung, die auch heutzutage noch von pathologisch-anatomischer Seite, meist im Zusammenhang mit einem pathologisch-anatomischen Substrat (Polyp, Tumor, Meckelsches Divertikel), vertreten wird. In letzter Zeit wird zunehmend auch die zweite Möglichkeit der Invaginationsbildung diskutiert, wobei besonders französische Autoren (FÈVRE, DUHAMEL) für einen derartigen Entstehungsmodus eintreten und von Prolaps bzw. Hernia intra-intestinalis sprechen. Auch OBERNIEDERMAYR hat sich den Vorstellungen der letzteren Autoren angeschlossen.

Im Widerspruch zu den beiden erstgenannten Theorien der Invaginationsentstehung stehen die Erfahrungen im Tierexperiment, in denen es niemals gelang, einen derartigen Entstehungsmechanismus zu beobachten. Wie das Tierexperiment zeigt, und darauf haben NOTHNAGEL und auch die späteren Untersucher hingewiesen, erfolgt die Bildung der Darmeinscheidung stets auf Grund der Tätigkeit und auf Kosten der Scheide (Invaginans bzw. Intussuscipiens) analog dem in Abb. 3 dargestellten Entstehungsmechanismus.

War es bislang im Tierexperiment nicht gelungen, auch die Bildung einer pathologischen Invagination in allen Einzelheiten zu verfolgen, so konnte darüber bereits an anderer Stelle erstmals berichtet werden. Wie die tierexperimentellen Untersuchungen ausnahmslos zeigen, vollzieht sich die Bildung und das Fortschreiten einer Darminvagination ausschließlich auf Kosten und durch die Tätigkeit der Darmanteile der

Scheide unter der Wirkung inadäquater peristaltischer Darmtätigkeit. Nach diesem Mechanismus lassen sich fast alle orthograden Invaginationen des Darmes erklären, auch solche vom Typ der ileocolischen bzw. ileocöcalen. In Übereinstimmung mit Kirschner sowie Kleinschmidt u. Hohlbaum u. a. entsteht eine Invagination im Bereich des Ileocöcalostiums in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aus einer primären ileoilealen Invagination. Mit zunehmender Ausdehnung der Dünndarminvagination gelangt schließlich der Kopf des Invaginates passiv auf Grund des aktiven Hinaufwanderns der caudal anschließenden Darmabschnitte (Dünndarm bzw. Colon) in den Bereich des Dickdarms. Bei weiterem Fortschreiten der Darmeinscheidung gerät schließlich auch das Coecum bzw. Colon in den Bereich der Umschlagfalte und es resultiert die sog. ileocöcale Form aus einer primär ileoilealen und nachfolgenden ileocolischen Darmeinscheidung (Abb. 4).

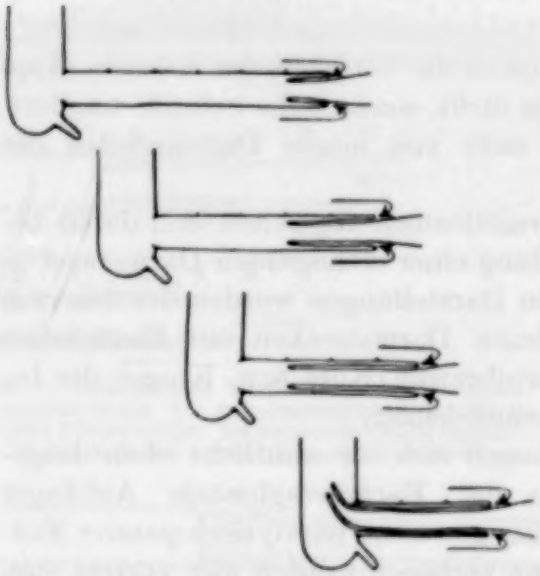


Abb. 4a. Die primär ileoileale Invagination wird bei weiterem Fortschreiten sekundär zu einer ileocolischen Invagination, indem der Kopf des Invaginatum in das Coecum gerät

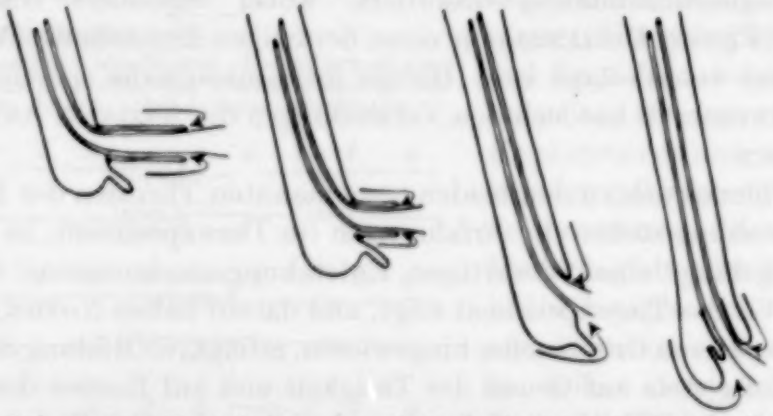


Abb. 4b. Bei weiterem Fortschreiten der primär ileoilealen und sekundär ileocolischen Invagination resultiert schließlich die ileocöcale Form der Darmeinscheidung

Bei einem mehr klappennahen Beginn der primären ileoilealen Darmeinscheidung resultiert entsprechend schneller ein ileocolischer bzw. ileocöcaler Typ der Darminvagination (Abb. 5 u. 6).

Nur bei einem Beginn der primären Einscheidung beispielsweise durch Kontraktion des terminalen Ileumanteils wird sofort eine ileocöcale Invagination resultieren (Abb. 7).

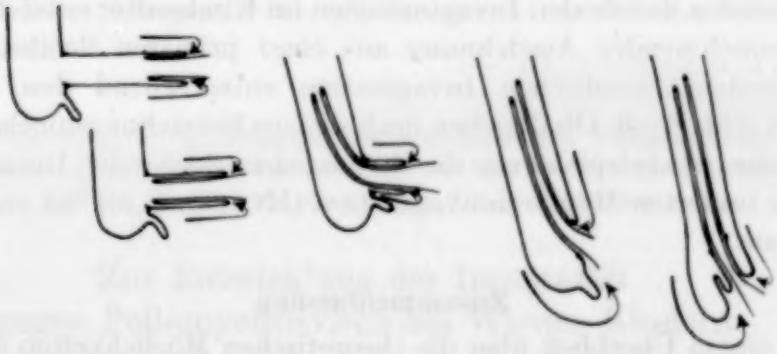


Abb. 5. Bei mehr coecum-nahem Beginn der primär ileoilealen Invagination entsteht mit weiterem Fortschreiten entsprechend schneller eine ileocolische bzw. ileocöcale Invagination

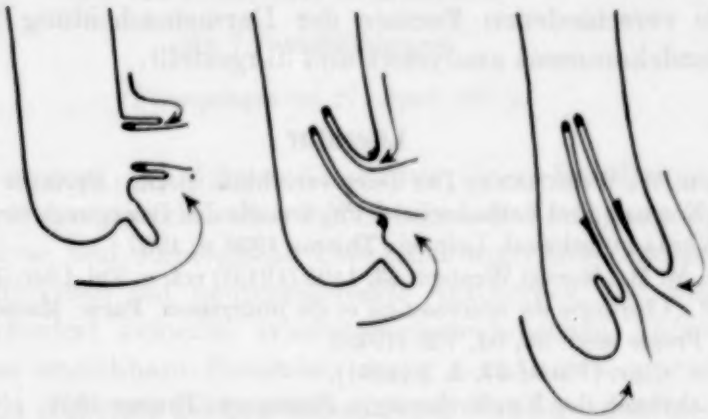


Abb. 6. Auch bei weniger ausgedehnter Darmeinscheidung resultiert bei coecum-nahem Ursprung der primären Dünndarmeinscheidung eine ileocolische bzw. ileocöcale Form der Darminvagination

Abb. 7. Aus einer primären Dünndarmeinscheidung des terminalen Ileumabschnittes wird mit weiterer Ausdehnung sofort eine ileocöcale Invagination

Die meisten ileocöcalen Invaginationen im Kindesalter entstehen aber infolge zunehmender Ausdehnung aus einer primären ileoilealen und nachfolgenden ileocolischen Invagination entsprechend den Darstellungen in Abb. 4—6. Ob daneben noch andere Entstehungsmechanismen vorkommen, wie beispielsweise die Bildung einer ileocöcalen Invagination aus einer isolierten Haustreninvagination (Müller u. a.), ist zumindest unbewiesen.

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die theoretischen Möglichkeiten der Entstehung einer Darmeinscheidung wird der durch Tierexperimente gesicherte Mechanismus der Invaginationsbildung besprochen. Danach werden die verschiedenen Formen der Darmeinscheidung hinsichtlich ihres Zustandekommens analysiert und dargestellt.

Literatur

Braun, W., u. W. Wortmann: Der Darmverschluß. Berlin: Springer 1924.
Catel, W.: Normale und pathologische Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal. Leipzig: Thieme 1936 u. 1937.
Dieterichs, M. M.: Russki Wratsch **43**, 1493 (1913); ref. in Zbl. Chir. **1**, 133 (1914).
Duhamel, B.: Chirurgie du nouveau-né et du nourrisson. Paris: Masson 1953.
Fèvre, M.: Presse méd. **56**, 64, 776 (1948).
Fèvre, M.: J. Chir. (Paris) **67**, 1, 5 (1951).
Grob, M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie. Stuttgart: Thieme 1957.
Gross, R. E.: The surgery of infancy and childhood. Philadelphia-London: Saunders 1953.
Heinisch, H.-M.: Münch. med. Wschr. **101**, 1409 (1959).
Heinisch, H.-M.: Münch. med. Wschr. (im Druck).
Juillard, E.: L'invagination intestinale. Paris: Maloine 1950.
Kirschner, M.: Operationslehre, II. Bd., Berlin: Springer 1932.
Kleinschmidt, O., u. J. Hohlbaum: in Die Chirurgie. Herausgegeben von M. Kirschner u. O. Nordmann; Bd. VI, Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1941.
Kock, A., u. H. P. T. Oerum: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. **25**, 293 (1913).
Leichtenstern, O.: zit. n. H. Kleinschmidt in Handb. der Kinderheilk. Herausg. von v. Pfaundler u. Schlossmann, 4. Aufl. Berlin: F. C. W. Vogel 1931.
Müller, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **266**, 421 (1950).
Nothnagel, H.: Die Erkrankungen des Darmes und des Peritoneums. 2. Aufl. Wien: Hölder 1903.
Obadalek, W.: Beitr. klin. Chir. **1929**, 146, 668; **1934**, 159, 160.
Oberniedermayr, A.: Lehrbuch der Chirurgie und Orthopädie des Kindesalters. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Propping: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. **21**, 536 (1910).
Wild, F.: Helv. chir. Acta **23**, 461 (1956).
Wilms, M.: Der Ileus. Deutsche Chirurgie. Lieferung 46. Stuttgart: Enke 1906.

Dr. med. H.-M. Heinisch,
Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 277—286 (1960)

Aus der Bundesstaatlichen bakteriologisch-serologischen Untersuchungsanstalt, Wien (Vorstand: Hofrat Dr. E. Petrowsky) und aus dem St. Anna-Kinderspital, Wien (Ärztlicher Leiter: Prim. Dr. P. Krepler)

Zur Entwicklung der Immunität gegen Poliomyelitisviren bei Wiener Kindern

Von

F. Pötsch und P. Krepler*

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 27. April 1960)

Zur Bestimmung des Immunitätsstatus einer Bevölkerung gegen Poliomyelitis stehen grundsätzlich 2 Methoden zur Verfügung: epidemiologische Analyse und serologische Untersuchung einer repräsentativen Zahl von Individuen auf neutralisierende Antikörper. Die erste dieser Methoden erfordert keinerlei laboratoriumstechnischen Aufwand. Sie gibt durchaus brauchbare Resultate, wenn der Analyse nur die paralytischen Fälle zugrunde gelegt werden. Nach Payne[5] benötigt man zur Durchführung einer verläßlichen Analyse die Altersverteilung der paralytischen Fälle während mindestens 10 Jahren. Sehr wünschenswert ist dabei auch ein Aufgliederung der Fälle nach dem sozio-ökonomischen Status der Erkrankten. Diese Methode gibt einen Überblick über die am meisten von mit Lähmungen einhergehenden Erkrankungen bedrohten Altersgruppen. Die Gefährdung innerhalb einer Altersgruppe kann man auffassen als Resultante aus Exposition und Immunität. Nimmt man nun an, daß die Exposition in den interessierenden Altersgruppen im wesentlichen gleich groß ist, was bei einem in Epidemiezeiten praktisch ubiquitären Erreger wie dem Poliomyelitisvirus — unter Vernachlässigung der durch das soziale und hygienische Milieu bedingten Unterschiede — keinen all zu groben Fehler bedingen dürfte, so kann man die Abnahme der altersspezifischen Morbidität als Maß für die Zunahme der meist durch stumme Infektion erworbenen Immunität ansehen. Direkt verfolgen kann man das Entstehen dieser Immunität durch Bestimmung der neutralisierenden Antikörper gegen die 3 Typen des Poliomyelitisvirus im Blut einer repräsentativen Zahl von möglichst wahllos herausgegriffenen Probanden jeder Altersgruppe. Solche Untersuchungen wurden in den letzten Jahren,

* Nach einem Vortrag in der Sitzung der Österreichischen Gesellschaft für Mikrobiologie und Hygiene am 4. Mai 1959.

seit dem durch die Entwicklung der Gewebekulturmethoden die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern gegen Poliomyelitisviren in großem Ausmaß ermöglicht wurde, in allen Teilen der Welt angestellt. Sie vermitteln einen Einblick in das Ausmaß der in jeder Altersstufe und unter verschiedenen sozialen und sanitären Bedingungen bestehenden Exposition und der daraus resultierenden „stummen Feiung".

Solche Untersuchungen erfordern gewisse technische Voraussetzungen und bedingen einen beträchtlichen Arbeitsaufwand sowohl für die Auswahl der Probanden, die Organisation und Vornahme der Blutentnahmen als auch für die Durchführung der Laboratoriumsuntersuchungen. In Wien hatten wir erst ab Mitte 1957 die Möglichkeit, die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern in dem nötigen Ausmaß durchzuführen. Da schon 1956 mit Impfungen gegen Poliomyelitits, meist von privatärztlicher Seite, begonnen wurde und da daher die Gefahr bestand, daß bald eine Unterscheidung zwischen auf natürliche Weise erworbener und durch Impfung erreichter Immunität sehr schwierig oder überhaupt unmöglich sein würde, versuchten wir im Laufe des Jahres 1956, möglichst viele Blutproben von Kindern im Alter von 0—15 Jahren für spätere serologische Untersuchungen sicherzustellen.

Methodik

Es standen weder Zeit noch Mittel in einem Ausmaß zur Verfügung, die erlaubt hätten, die Blutentnahmen bei willkürlich aus der Allgemeinbevölkerung herausgegriffenen Probanden durchzuführen. Das Krankengut eines großen Wiener Kinderkrankenhauses, das Patienten aus allen Teilen der Stadt und aus ziemlich allen Schichten der Bevölkerung aufnimmt, schien uns den eigentlich zu fordernden strengeren Ansprüchen hinsichtlich Homogenität und rein zufallsbedingter Auswahl des Materials noch am ehesten zu entsprechen und einem repräsentativen Querschnitt durch die Wiener Bevölkerung der betreffenden Altersklassen am nächsten zu kommen.

Es wurden daher von Mai 1956 bis Januar 1957 von 712 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 15 Jahren, die in das St. Anna-Kinderspital aufgenommen wurden, Blutproben für serologische Untersuchungen gewonnen. Mit Ausnahme der Fälle und Verdachtsfälle von Erkrankungen des Zentralnervensystems wurde nach Möglichkeit von allen in der angegebenen Zeit aufgenommenen Kindern Blut genommen. Von jedem Probanden wurde ein Karteiblatt angelegt, das folgende Angaben enthielt: Vor- und Zuname, Geschlecht, Lebensalter, Zahl und Alter der Geschwister, soziale Verhältnisse (aufgeschlüsselt in 4 Gruppen), Aufnahmediagnose, Dauer der Erkrankung.

Für die Einreihung in eine der 4 Gruppen des sozialen Niveaus waren folgende Kriterien maßgebend:

Gruppe 1: Gute wirtschaftliche Lage der Eltern, genügend Wohnraum.

Gruppe 2: Beschränkter Wohnraum, Mutter beim Kind, Kind gut gepflegt.

Gruppe 3: Pflege des Kindes nicht oder nur teilweise durch die Mutter, meist auch schlechte soziale Lage, ungenügender Wohnraum und leichte Vernachlässigung.

Gruppe 4: Schwere Vernachlässigung der Pflege des Kindes, Fürsorgefall.

Diese Kriterien, die sich schon bei anderen Untersuchungen bewährt hatten, weichen beträchtlich von den Einteilungsprinzipien skandinavischer und amerika-

nischer Autoren ab, die ihrerseits wieder auf die durch Kriegseinwirkung und Wiederaufbau in Umschichtung befindlichen Wohn- und Bevölkerungsverhältnisse in Wien nicht ohne weiteres anwendbar erschienen.

Die Sera wurden 30 min bei 56° C inaktiviert und bis zur weiteren Verarbeitung bei —20° C aufbewahrt. Zur Bestimmung der neutralisierenden Antikörper wurden die Sera 1 : 5 mit Gewebekulturmedium verdünnt und mit gleichen Volumina von Aufschwemmungen der 3 Typen des Poliomyelitisvirus, die pro 0,1 ml 200 $TCID_{50}$ enthielten, vermischt. Nach einer Einwirkungszeit von 2 Std bei Zimmertemperatur wurde je 0,1 ml des Reaktionsgemisches auf Gewebekulturröhrchen verimpft. Als Gewebekulturen wurden menschliche Tumorzellen in kontinuierlicher Kultur verwendet (Stamm HeLa), die vor der Beimpfung auf ein Erhaltungsmedium gesetzt wurden, das nur 2% auf Freisein von virushemmenden Substanzen vorgeprüftes Kalbserum enthielt.

48 Sera konnten aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden (Glasbruch in der Zentrifuge, Contamination, cytotoxische Eigenschaften usw.).

Tabelle 1. *Verteilung der Probanden auf Altersklassen und Altersgruppen*

Altersklasse	< 6 Mon.	6—12 Mon.	1—2 Jahre	2—3 Jahre	3—4 Jahre	4—5 Jahre	5—6 Jahre	6—7 Jahre
Probanden	104	121	19	19	28	42	39	41
Altersklasse	7—8 Jahre	8—9 Jahre	9—10 Jahre	10—11 Jahre	11—12 Jahre	12—13 Jahre	13—14 Jahre	14—15 Jahre
Probanden	40	34	50	34	35	28	24	6
Altersgruppe	< 1 Jahr		1—5 Jahre		5—10 Jahre		10—15 Jahre	
Probanden	225		108		204		127	

Die restlichen 664 Proben verteilen sich auf die einzelnen Altersgruppen wie in Tabelle 1 angegeben. Die Zahl der Probanden in den einzelnen Altersklassen ist somit als ausreichend anzusehen, mit Ausnahme der unzureichend besetzten Gruppe 14—15 Jahre und der knapp besetzten Gruppen 1—2 und 2—3 Jahre. Die zu Gruppen zusammengefaßten Altersklassen < 1, 1—5, 5—10 und 10—15 sind jedenfalls auch für speziellere vergleichende Untersuchungen ausreichend besetzt.

Bei der Aufschlüsselung nach den sozialen Verhältnissen mußten die Gruppen 1 und 2 bzw. 3 und 4 jeweils zusammengezogen werden, da die extremen Gruppen nur schwach besetzt waren. Es ergab sich dabei in den Altersklassen von 6 Monaten bis 5 Jahren ein deutliches Überwiegen der aus schlechteren sozialen Verhältnissen stammenden Probanden, in den übrigen Altersgruppen jedoch ein solches von Probanden aus höherem sozialem Niveau.

Die Aufschlüsselung des Krankengutes nach dem sozialen Standard und nach den bestehenden Pflegeverhältnissen (Tabelle 2) spiegelt die Erfahrungstatsache wieder, daß in den ungünstig gelagerten Gruppen bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter zahlreiche, größtenteils auf

Infekten beruhende Krankheiten beobachtet werden, die zur Hospitalisierung führen, während im Schulalter diese Gruppen, offenbar durch die schon in frühem Lebensalter stattgehabte Immunisierung, viel weniger anfällig sind. Bei den sozial Gutsituierten ist die Gefährdung durch Infekte, die die überwiegende Ursache der Erkrankungen im Kindesalter darstellen, wesentlich geringer, jedoch wird dies durch häufigere Erkrankungen im Schulalter zum Teil ausgeglichen. Es interessierte uns, ob diese allgemeine Erfahrung, die sich in der Aufgliederung unseres Krankengutes nach Altersgruppen und sozialen Verhältnissen so schön spiegelt, auch für die Ausbildung der Immunität gegen Poliomyelitis Geltung hat. Bei der Aufgliederung der Resultate der serologischen Untersuchungen nach dem sozioökonomischen Status zeigt sich jedoch, daß in dem von uns untersuchten Kollektiv die natürliche Immunisierung gegen Poliomyelitis unter den verschiedenen, im vorigen ausführlicher beschriebenen Umweltsbedingungen praktisch gleich verläuft, obwohl in der zeitlichen Verteilung banaler Infekte ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden gewählten Niveaus im Sinne der erwähnten allgemeinen Erfahrungen besteht (Tabelle 3).

Tabelle 2. *Verteilung der Probanden in den einzelnen Altersgruppen nach sozialem Standard*

Altersgruppe	Sozialer Standard	
	Gruppe 1 u. 2	Gruppe 3 u. 4
6 Monate bis 5 Jahre	37,6%	62,4%
5—10 Jahre	65,2%	34,8%
10—15 Jahre	66,6%	33,3%

Tabelle 3. *Entwicklung der Anti-Poliomyelitisimmunität nach Altersgruppen und sozialem Standard*

Altersgruppe (Jahre)	Sozialer Standard							
	Gruppe 1 u. 2				Gruppe 3 u. 4			
	3mal neg.	1mal pos.	2mal pos.	3mal pos.	3mal neg.	1mal pos.	2mal pos.	3mal pos.
1/2—1	26	6	2	—	56	11	5	—
	76,5%	17,6%	5,9%	—	77,8%	15,3%	6,9%	—
1—5	18	19	12	3	25	14	12	2
	34,6%	36,5%	23,1%	5,8%	47,2%	26,4%	22,6%	3,8%
6—10	25	51	42	17	14	30	16	11
	18,5%	37,8%	31,1%	12,6%	19,7%	42,2%	22,5%	15,5%
10—15	9	26	23	27	2	10	18	12
	10,6%	30,6%	27,1%	31,8%	4,8%	23,8%	42,8%	28,6%

Das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den beiden sozioökonomischen Standards überrascht nicht. Das Gros unserer Probanden ist den oben definierten Gruppen 2 und 3 zuzuordnen, nimmt also innerhalb des untersuchten Kollektivs eine Mittelstellung hinsichtlich der sozialen Verhältnisse ein. Elementare sanitäre Einrichtungen wie Wasser-

versorgung, Beseitigung der Abwässer, Müllabfuhr usw. stehen diesen beiden Gruppen in gleicher Weise zur Verfügung. Die Verschiedenheit der individuellen Einstellung zu Fragen der persönlichen Sauberkeit und Hygiene bei den Angehörigen der beiden Gruppen ist, soweit überhaupt vorhanden, jedenfalls ganz wesentlich weniger ausgeprägt als dies für die verschiedenen sozialen Standards der Städte in Nord- und Südamerika, in Afrika und Asien zutrifft, in denen, abhängig von den sozio-ökonomischen Verhältnissen, bedeutende Unterschiede in der Entwicklung der Seroimmunität gegen Poliomyelitis festgestellt wurden. Schließlich sei auch daran erinnert, daß die Kontaktmöglichkeiten für Kinder aus unterschiedlichem sozialen Niveau bei uns wesentlich größer sind als in den erwähnten außereuropäischen Gebieten.

Aus den angeführten Gründen sind wir der Meinung, daß die gefundene Unabhängigkeit der Ausbildung der Antipoliomyelitisimmunität von den sozialen Verhältnissen als repräsentativ für den Durchschnitt eines großen Teiles der Wiener Bevölkerung angesehen werden kann. In dem von uns untersuchten Kollektiv können jedenfalls für die weiteren Betrachtungen Unterschiede in den Umweltsverhältnissen der Probanden vernachlässigt und die Resultate innerhalb der einzelnen Altersklassen einheitlich ausgewertet werden. Dadurch wird es möglich, auch in den zahlenmäßig am schwächsten besetzten, für den Verlauf der Immunisierungskurven aber besonders wichtigen Altersklassen von 1—4 Jahren noch zu verwertbaren Kollektiven zu kommen.

Die *Analyse der Resultate der serologischen Untersuchungen* ergibt im einzelnen folgendes: Fast 80% der Neugeborenen besitzen Antikörper gegen mindestens einen Typ des Poliomyelitisvirus. Diese diaplacentar übertragenen, maternen Antikörper werden rasch ausgeschieden. Mit Ende des 6. Lebensmonats beträgt der Prozentsatz der gegen mindestens einen Typ Immunen nur mehr 40% und mit Ende des 1. Lebensjahres nur mehr 20% (darunter selbstverständlich schon aktiv immunisierte). Vom Beginn des 2. Lebensjahres an steigt der Anteil der Teilimmunen rasch an, erreicht mit Ende des 3. Lebensjahres 50% und beträgt mit Ende des 5. Lebensjahres bereits 75% der Gesamtpopulation der betreffenden Altersstufen. Von nun an erfolgt die Zunahme der Zahl der teilweise Immunen langsamer. Sie erreicht bei den 10jährigen einen Wert von etwas über 90%, der in der untersuchten Population keine Tendenz zu nennenswerter weiterer Steigerung zeigt.

Wesentlich langsamer steigt die Zahl der Träger von Antikörpern gegen alle 3 Virustypen an. In unserem Material finden sich 3fach Immune vom 4. Lebensjahr an. Ihr Anteil an der Gesamtpopulation beträgt bei den 14jährigen erst 40%. Eine graphische Darstellung der geschilderten Verhältnisse findet sich in Abb. 1.

Der Verlauf der Entwicklung der Seroimmunität gegen die einzelnen Typen des Poliomyelitisvirus ist in Abb. 2 veranschaulicht. Auch hier wurde, wie in dem vorigen Diagramm, den einzelnen Altersklassen die Poliomyelitismorbidität in ihrem Geburtsjahr im oberen Drittel der Abbildung den Prozentsätzen der gegen die einzelnen Virustypen Immunen gegenübergestellt. Der auffallende wellenförmige Verlauf der Kurven spiegelt, zumindest in den niederen Altersklassen, das epidemiologische Geschehen bzw. die Prävalenz verschiedener Virustypen. So scheint z. B. die rasche Zunahme von gegen den Typ I Immunen auf eine Prävalenz dieses Typs in den Jahren 1955 und 1954 hinzuweisen. Tatsächlich wurde bei den allerdings sehr spärlichen Untersuchungen in diesen Jahren nur Typ I gefunden[2, 3]. Es bleibe dahingestellt, ob der auffallende Unterschied in der Häufigkeit der Antikörper gegen den Typ II zwischen den Geburtsjahrgängen 1946 und 1947 als Hinweis darauf aufgefaßt werden darf, daß dieser Virustyp eine besondere Rolle bei der Epidemie des Jahres 1947 spielte. Eine solche Interpretation scheint uns angesichts der Vielfalt der im Laufe der seither vergangenen 9 Jahre erfolgten, einander überlagernden Immunisierungsvorgänge doch zu gewagt. Einen wellenförmigen Verlauf der Immunisierungskurve gegen Typ I fand übrigens auch Höpken[1] bei seinen Untersuchungen in Hannover. Seine Befunde sind unseren in Abb. 3 gegenübergestellt. Man sieht neben der weitgehenden Ähnlichkeit in der Form der beiden Kurven eine zeitliche Verschiebung

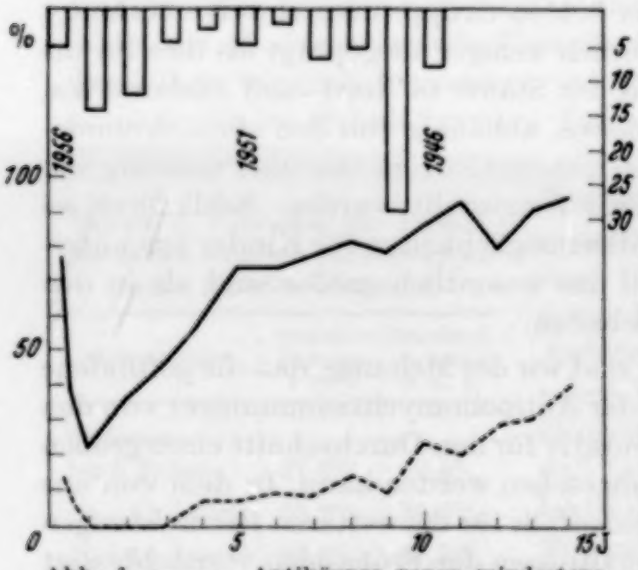


Abb. 1. ——— Antikörper gegen mindestens 1 Virustyp, - - - - - Antikörper gegen alle 3 Virustypen. Die Zahlen rechts oben bedeuten Erkrankungen auf 100000 Einwohner. Die Balken im oberen Drittel geben die in den Geburtsjahren der einzelnen Altersklassen in Wien gemeldete Morbidität an paralytischer Poliomyelitis

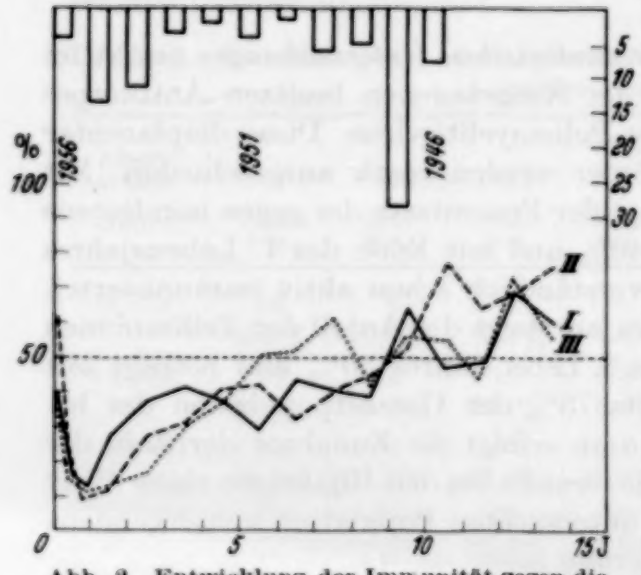


Abb. 2. Entwicklung der Immunität gegen die 3 Typen des Poliovirus. Legende zum oberen Drittel der Abb. s. Abb. 1

von etwa 2 Jahren, die wohl als Ausdruck einer verschiedenen zeitlichen und örtlichen Prävalenz des Typ I aufzufassen ist.

Abb. 4 zeigt eine Gegenüberstellung der Entwicklung der Teilimmunität (gegen mindestens einen Typ) und der Dreifachimmunität in Hannover, Stockholm und Wien. Die Daten für Hannover sind der oben erwähnten Publikation von HÖPKEN entnommen, die für Stockholm einer Arbeit von OLIN u. WESSLÉN[4]. Die Bevölkerungen von Wien und Hannover verhalten sich dabei sowohl bezüglich der Entwicklung der Teilimmunität als auch der der Dreifachimmunität weitgehend gleichartig. In Stockholm erfolgt die Zunahme der gegen mindestens einen Typ Immunen deutlich langsamer als in den beiden zuerst genannten Städten. Die Kurve der 3fach Immunen in Stockholm ist unregelmäßig und daher nicht gut mit denen der beiden anderen Städte zu vergleichen. Ihr Niveau liegt aber vom 8. Lebensjahr an auch etwas tiefer als das der entsprechenden Kurven für Wien und Hannover.

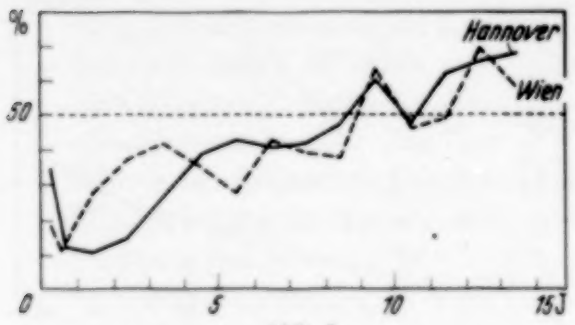


Abb. 3

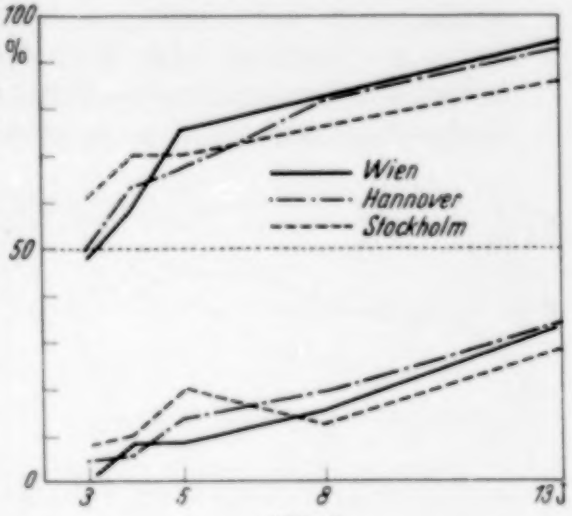


Abb. 4

Abb. 3. Entwicklung der Immunität gegen Typ I in Hannover (———) und Wien (– – – – –). Werte für Hannover nach HÖPKEN

Abb. 4. Entwicklung der Immunität gegen mindestens 1 Virustyp (obere Kurvengruppe) und gegen alle 3 Virustypen (untere Kurvengruppe) in Hannover, Stockholm und Wien. Werte für Hannover nach HÖPKEN, für Stockholm nach OLIN und Mitarbeiter

Die bisher gebotenen Daten beziehen sich durchwegs auf Bevölkerungen von Großstädten. Sie sollen nun mit den Verhältnissen in ländlichen Regionen mit wesentlich schlechteren sanitären Verhältnissen verglichen werden. PEŠEK[6] hat 1957 in der Slovakei neutralisierende Antikörper gegen Poliomyelitisviren bei Personen im Alter von 0—40 Jahren bestimmt. In den beiden folgenden graphischen Darstellungen werden seine Ergebnisse mit den von ŽÁČEK und Mitarbeitern[8] in Prag erhobenen sowie mit unseren Resultaten verglichen. Sowohl in der Darstellung der Abnahme der 3fach Negativen (Abb. 5) als auch in der der Zunahme der 3fach Positiven (Abb. 6) zeigt sich weitgehende Übereinstimmung zwischen den Kurven, die die Verhältnisse in Prag und in Wien veranschau-

lichen, während die auf Grund der Daten aus der Slovakei gezeichneten Schaulinien stark davon abweichen.

Die beschriebenen Formen der Entwicklung der Seroimmunität gegen Poliomyelitis (langsam in Stockholm, etwas rascher in Hannover, Prag, Wien, bedeutend rascher in der Slovakei) finden ihre Entsprechung im epidemiologischen Geschehen. Abb. 7 zeigt eine Gegenüberstellung der relativen altersspezifischen Morbiditätswerte (ausgedrückt in Prozent der höchsten altersspezifischen Morbidität) für Schweden, Wien, Westdeutschland und Israel nach einer von Payne (a. a. O.) angegebenen

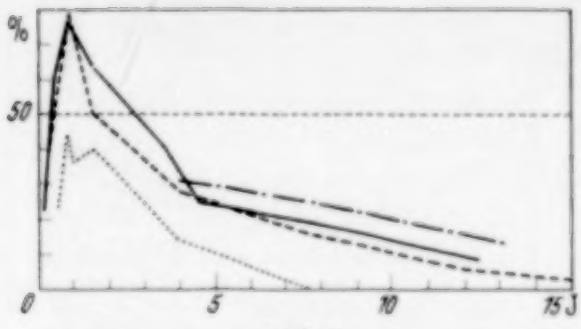


Abb. 5

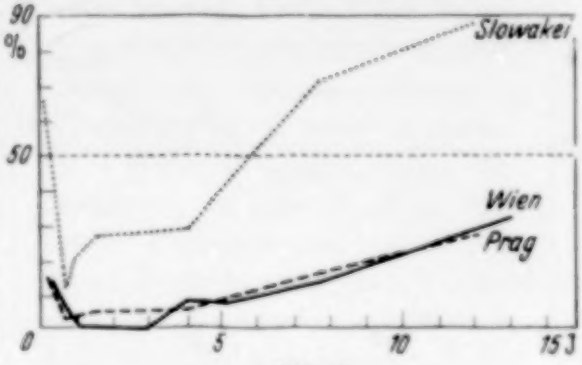


Abb. 6

Abb. 5. Voll Suszeptible (3fach Negative) in Wien (————), Prag (- - - -), Stockholm (— · — · —) und in der Slovakei (.....). Werte für Prag nach Žáček und Mitarbeitern, für Slovakei nach Pešek, für Schweden nach Olin und Mitarbeiter

Abb. 6. 3fach Positive in Wien (————), Prag (– – – –) und in der Slovakei (.....). Werte für Prag nach Žáček, für Slovakei nach Pešek

Methode. Die Werte für Schweden, Westdeutschland und Israel sind der angegebenen Publikation von Payne entnommen, in der sie als Beispiele für protrahierten, durchschnittlichen und beschleunigten Verlauf der Akquisition von Antipoliomyelitisimmunität fungieren. Die auf Grund der von 1946—1956 in Wien gemeldeten paralytischen Poliomyelitisfälle konstruierte Kurve folgt bis etwa zum 12. Lebensjahr eng der von Payne für Westdeutschland ermittelten, um dann etwas flacher zu verlaufen. Diese Abweichung ist vor allem bedingt durch die Epidemie des Jahres 1947, in der 26% der in Wien registrierten paralytischen Poliomyelitisfälle in der Altersgruppe 21—40 Jahre auftraten, während im Durchschnitt der Jahre 1946—1956 (ohne 1947) nur 20% der Fälle 21—40jährige betrafen.

Die Vergleiche unserer Untersuchungsergebnisse mit den Resultaten analoger Untersuchungen in Städten von vergleichbarer Struktur und die Korrelation der durch serologische Verfahren gewonnenen Erkenntnisse mit epidemiologisch-statistischen Daten rechtfertigen die Annahme, daß die an unseren Probanden erhobenen Befunde nicht in grober Weise von den tatsächlichen Verhältnissen in der allgemeinen Wiener Bevölkerung abweichen. Unter dieser Voraussetzung läßt sich aus unseren Daten

eine Vorstellung über die Exposition der einzelnen Altersklassen gewinnen. Aus den Daten der Abb. 1 ergibt sich, daß etwa 55% der Kinder im Alter von 1—5 Jahren *erstmalig* mit Poliomyelitisvirus infiziert werden, d. h. im konkreten Fall, daß in den Jahren 1951—1954 etwa 26000 Wiener Kinder im Alter von 1—5 Jahren im Zustande voller Suszeptibilität eine Poliomyelitisinfektion durchmachten. Im gleichen Zeitraum wurden in der Altersgruppe 1—5 Jahre 91 Fälle von paralytischer Poliomyelitis gemeldet, d. h. es kommt auf etwa 300 Infektionen eine paralytische Erkrankung. In der Gruppe der 5—10jährigen beträgt der Anteil der Erstinfizierten 12%, das sind etwa 10000 Kinder, bei denen 92 Fälle von paralytischer Poliomyelitis beobachtet wurden, d. h. das Verhältnis Infektionen zu Erkrankungen beträgt in dieser Altersgruppe schon etwa 1:100!

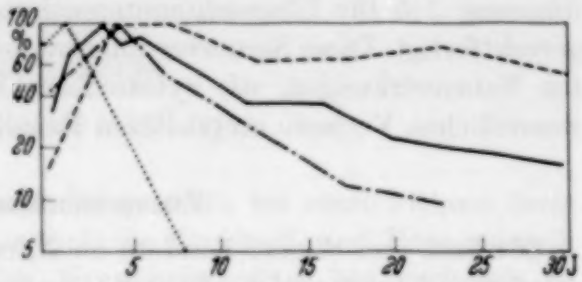


Abb. 7. Relative altersspezifische Morbidität (in Prozent der höchsten altersspezifischen Morbidität) in Wien 1946—1956 (———), Schweden (– – – –), Westdeutschland (———) und Israel. (. . . . .). Werte für Schweden, Westdeutschland und Israel nach PEŠEK (a. a. O.)

Als Ergänzung der serologischen Untersuchungen wurden nachträglich noch 140 wahllos herausgegriffene Sera in 4fachen Verdünnungsstufen gegen je 100 $TCID_{50}$ der 3 Typen des Poliomyelitisvirus titriert. Die so untersuchten Sera verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Altersgruppen:

6 Monate — 1 Jahr:	19	(17,9% der Gesamtzahl in dieser Altersgruppe)
1—5 Jahre:	28	(26,6% der Gesamtzahl in dieser Altersgruppe)
5—10 Jahre:	56	(27,1% der Gesamtzahl in dieser Altersgruppe)
10—15 Jahre:	37	(29,1% der Gesamtzahl in dieser Altersgruppe)

Es wurde also etwa ¼ der Sera in jeder Altersgruppe austitriert.

Dabei ergaben sich folgende Durchschnittstiter (arithmetische Mittelwerte):

Antityp I:	1:134	(1:139)
Antityp II:	1:140	(1:197)
Antityp III:	1:68	(1:83)

Die Zahlen in Klammern geben die von WOHLRAB und Mitabeitern in den prävaccinatorischen Seren von Impflingen in Hannover gefundenen Titer[6]. Es besteht gute Übereinstimmung zwischen den beiden Versuchsreihen. Demgegenüber fanden Olin u. WESSLEN bei 8jährigen Schulkindern in Stockholm einen Durchschnittstiter von nur 1:33 gegen Typ I. Erwähnt sei, daß sowohl WOHLRAB und Mitarbeiter als auch OLIN und Mitarbeiter nur Einfachimmune untersuchten, während unser Material sowohl Einfach- als auch Mehrfachimmune enthält.

Schließlich wurden die in der Verdünnung 1:5 gegen alle 3 Typen negativen Sera — soweit noch genügend Material vorhanden war — unverdünnt nachuntersucht. Von 108 auf diese Weise getesteten Seren reagierten 36, d. i. $^1/_3$, positiv gegen 1 oder 2 Typen. Von diesen nur in unverdünntem Zustande positiven Sera stammten 16, d. i. 44,4%, von Kindern im Alter von 6—12 Monaten. Eine ähnliche Häufung von niedrigtitrigen Antikörpern in dieser Altersgruppe wurde von Žáček und Mitarbeiter gefunden. Es handelt sich wahrscheinlich um Resttiter diaplacentar übertragener Antikörper. Die Verwendung einer Serumverdünnung 1:5 für Übersichtsuntersuchungen erscheint damit durchaus gerechtfertigt. Diese Serumverdünnung schaltet die meisten unerwünschten Nebenwirkungen, wie cytotoxische Effekte, aus und scheint keine wesentlichen Verluste an positiven Resultaten zu bedingen.

Zusammenfassung

664 Sera von Wiener Kindern im Alter von 2 Monaten bis 15 Jahren wurden auf neutralisierende Antikörper gegen die 3 Typen des Poliomyelitisvirus untersucht. Die Auswertung der Resultate ergibt, daß die Durchseuchung der Wiener Bevölkerung bis zum 15. Lebensjahr mit Poliomyelitisviren in ähnlicher Weise wie in anderen mitteleuropäischen Großstädten erfolgt. Epidemiologische Beobachtungen stimmen gut mit diesen Ergebnissen überein.

Quantitative Antikörperbestimmungen an einem Teil der Sera zeigten gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen analoger Untersuchungen in Westdeutschland.

Die Untersuchung der Sera in einer Verdünnung 1:5 erwies sich als praktisch und verursachte keinen großen Verlust an positiven Resultaten.

Literatur

[1] Höpken, W.: Desinfektion und Gesundheitswesen **50**, 35 (1958).
[2] Kraus, P.: Mschr. Kinderheilk. **105**, 17 (1957).
[3] Kraus, P.: Wien. klin. Wschr. **67**, 685 (1958).
[4] Olin, G., u. T. Wesslén: Arch. ges. Virusforsch. **7**, 191 (1957).
[5] Payne, A. M.-M.: in Poliomyelitis, Papers and Discussions Presented at the Fourth International Poliomyelitis Conference, pag. 157ff. Philadelphia-Montreal: Lippincott 1958.
[6] Pešek, J.: J. Hyg. Epidem. (Prag) **2**, 443 (1958).
[7] Wohlrab, R., W. Anz u. W. Höpken: Desinfektion und Gesundheitswesen **50**, 38 (1958).
[8] Žáček, K., V. Vonka, E. Adam, V. Adamová u. J. Radkovský: J. Hyg. Epidem. (Prag) **2**, 423 (1958).

Dr. P. Krepler, Wien IX (Österreich), Kinderspitalgasse 6, St. Anna-Kinderspital

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 287—291 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Weitere Untersuchungen über den Kreislauf bei Feerscher Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Rauwolfia*

Von
Ulrich Keuth

(Eingegangen am 5. Mai 1960)

Vor einigen Jahren hatten wir Gelegenheit, bei einer kleinen Serie von 3 Fällen von Feerscher Krankheit die Kreislauf- und Herzdynamik analysieren und über den vollen Krankheitsverlauf hin verfolgen zu können[1]. Bei allen 3 Kindern fand sich ein kombinierter Widerstands-Elastizitätshochdruck, der im Laufe der Krankheit einer quantitativen Entwicklung unterlag, aufsteigend zu einem Punkt maximaler Veränderungen und wieder abfallend zur Norm. Am Krankheitshöhepunkt trat neben den kombinierten Hochdruck eine hypertone Zentralisation. Zugleich fanden sich Anhaltspunkte für eine latente Herzinsuffizienz im Gefolge der Hochdruck- und wohl auch Frequenzbelastung.

Für gewisse bedrohliche Fälle erschien daher eine rasche und zuverlässige medikamentöse Beeinflussung der Kreislaufverhältnisse zwecks *Entlastung des Herzens wünschenswert*, zumal letale Ausgänge durch Herzversagen vorkommen. Die Wirkung des Bellergal gerade auf die Kreislaufveränderungen ist unzuverlässig. Mehrere andere Medikamente haben sich als unwirksam erwiesen. Von Ganglienblockern und ähnlichen Medikamenten wurden prompte Effekte beschrieben, jedoch sind gefährliche Nebenwirkungen möglich. Wir schlugen daher vor, *Rauwolfia-Präparate* zu erproben, da hier schon rein theoretisch eine besonders günstige Wirkung zu erwarten war.

Schon damals war die Feersche Krankheit recht selten geworden, die Möglichkeit zur Untersuchung der kleinen Serie war bereits als ausgesprochener Zufall zu bezeichnen. Inzwischen hat die Krankheitshäufigkeit augenscheinlich weiter stark abgenommen. Wir konnten seither nur noch einen Patienten beobachten und an ihm die damals vorgeschlagene zusätzliche Rauwolfia-Medikation überprüfen. Dieser eine Fall genügt nicht, um zu einem endgültigen Urteil über die Auswirkungen dieser Therapie zu gelangen. Andererseits möchten wir aber gerade wegen der so geringen Chance, in absehbarer Zeit selber weitere Patienten beobachten zu können, die

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

[1] Z. Kinderheilk. **79**, 276 (1957).

Untersuchungsergebnisse dieses einen Falles hier kurz mitteilen, um damit wenigstens Gelegenheit zu geben, andernorts die Ergebnisse zu überprüfen.

Es handelte sich um einen 10½ Jahre alten Jungen (K. G., Arch. Nr. 3880 — 57/58), bei dem 3—4 Wochen nach einer Chologenkur (mit der er insgesamt 0,189 g Mercurochlorid aufnahm) sich die ersten typischen Beschwerden einstellten, und der nach weiteren 4 Wochen mit dem Vollbild der Acrodynie (einschließlich Quecksilbernachweis im Urin) in die Klinik aufgenommen wurde.

Das Auftreten der als typische Kleinkindkrankheit geltenden Acrodynie bei einem Patienten von *10½ Jahren* ist ungewöhnlich, aber nicht unbekannt. Martrou sah die Erkrankung bei einem 15jährigen Jungen.

Wir leiteten die übliche Bellergal-Dauertherapie ein. Eine zusätzliche Decortin-Medikation wurde als eindeutig wirkungslos abgebrochen. Das *Bellergal* wirkte auf mehrere Krankheitssymptome günstig ein, wie besonders auch ein kurzes probeweises Absetzen des Präparates bewies. *Auf die wichtigsten Kreislaufsymptome dagegen hatte es keine Einwirkung*, eine Diskrepanz, die bereits Mayerhofer beobachtet hatte. Unter Bellergal kam es zur zunehmenden Verschlechterung hinsichtlich Pulsfrequenz und Blutdruckwerten im Sinne des oben beschriebenen aufsteigenden Schenkels der Zeitkurve der Kreislaufveränderungen. Aus äußeren Gründen konnten zu dieser Zeit keine Kreislaufanalysen durchgeführt werden. 4 Wochen nach Klinikaufnahme begannen wir, *zusätzlich* zum Bellergal, mit Gaben von Rauwolfia in Form von *Rauwopur*[1]. Ausgangslage vor Rauwopur und Verlauf unter Rauwopur wurden in Kreislaufanalysen nach Wezler u. Böger mit zusätzlicher Bestimmung der systolischen Herzaktionsphasen nach Schultz, Blumberger und Holldack verfolgt. Die Messungen erfolgten jeweils unter strengen Grundumsatzbedingungen.

In der Tabelle sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengestellt. Der Übersichtlichkeit halber sind Größen wie Mitteldruck, Pulswellengeschwindigkeit, Dämpfungsfaktor, Herzleistung, Umformungszeit und Austreibungsgeschwindigkeit nicht aufgeführt. Auch sie zeigten typische Veränderungen, die aber z. T. aus denen der anderen Größen zu erschließen, z. T. nebensächlich sind. Die Austreibungszeit folgte (mit erlaubter Schwankungsbreite) dem Verlauf der Frequenz nach der von uns[2] angegebenen Formel: Austreibungszeit $= 0{,}388 - 0{,}00136 \times$ Frequenz.

Die ersten beiden Spalten der Tabelle (14. u. 24. 4. 1958) zeigen die Ergebnisse der Kreislaufanalyse bei laufender Bellergal-Medikation *vor* Einsetzen der Rauwopurgaben. In Übereinstimmung mit den oben angeführten früheren Ergebnissen liegt auch hier wieder ein *kombinierter Widerstands-Elastizitätshochdruck* vor mit Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes und des Elastizitätskoeffizienten der großen Gefäße. Ferner kann man — wieder in Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen — vielleicht bereits von einer leichten hypertonen Zentralisation sprechen mit vermindertem Herzminutenvolumen trotz hoher Frequenz.

Die *Druckanstiegszeit* des linken Ventrikels ist mit 0,043 sec bei Vergleich mit unseren *frequenz*bezogenen Normwerten[2] eindeutig *verlängert*. Es ist jedoch bekannt, daß die Druckanstiegszeit auch mit Erhöhung des diastolischen Druckes, wie sie hier ja vorliegt, zunimmt. Es ist möglich,

[1] Kombination der vorwiegend zentral angreifenden Alkaloide Reserpin und Rescinamin mit dem vorwiegend peripher angreifenden Raupin.

[2] Z. Kinderheilk. **80**, 295 (1957).

daß sich der Wert von 0,043 hier als rein druckbedingt und damit noch nicht beweisend für eine verminderte Herzkraft erweist, sobald wir in der Lage sind, auch *druck*bezogene Normwerte der Druckanstiegszeit aufzustellen.

Bei den oben zitierten 3 früheren Fällen hingegen ließ sich eine latente Herzinsuffizienz auf der Höhe der Krankheit nicht nur aus der Konstellation der verlängerten Druckanstiegszeiten mit bestimmten Werten der Drucke und der Herzleistung ableiten. Die damals gefundenen Zeiten sind auch bei nachträglichem Vergleich mit den erst später erarbeiteten frequenzbezogenen Normwerten der Druckanstiegszeit eindeutig verlängert, auch bei Berücksichtigung der erhöhten diastolischen Drucke. Im Gegensatz zu unserem 10½jährigen Patienten handelte es sich damals um 3 Kleinkinder, und es sei in diesem Zusammenhang an die schon öfter diskutierte (wenn auch noch nicht endgültig bewiesene) geringe Herzkraft des Säuglings und jungen Kleinkindes erinnert (Graser, Keuth u. Peusquens, Keuth).

Die *Rauwopurwirkung*, abzulesen an Blutdruckwerten, Pulsfrequenz und subjektivem Befinden, *setzte 2 Tage nach Beginn der Medikation*

Tabelle

	14. 4. 1958	24. 4. 1958	17. 5. 1958	31. 5. 1958	13. 6. 1958	26. 6. 1958	28. 6. 1958	Normwerte (Keuth u. Peusquens)
Blutdruck	150/108	154/118	122/82	132/98	117/74	108/68	106/60	100/61
Herzfrequenz	130	129	96	105	89	85	91	88
Schlagvolumen (cm³)	17,1	16,6	25,2	18,4	36,0	53,5	37,5	40,0
Minutenvolumen (l)	2,22	2,13	2,42	1,91	3,20	4,52	3,40	3,52
Elastizitätskoeffizient	6550	5750	4250	4900	3150	2000	3250	2600
Peripherer Widerstand	4500	5000	3300	4600	2300	1500	1900	1800
Druckanstiegszeit (see)	0,043	0,043	0,035	0,043	0,027	0,018	0,030	0,027
Bellergal	durchgehend bis 28. 6. 1958 3—4mal täglich 1 Dragee							
Rauwopur	⊘	⊘	25. 4. bis 16. 5. 1958 3× tägl. 1 Dragee	seit 17. 5. 1958 ⊘	1.—25. 6. 1× täglich	2× bzw. 1 Dragee	seit 25. 6. 1958 ⊘	

ein. Leider fehlen uns aus dieser ersten Zeit Kreislaufanalysen. Die spätere Analyse vom 17. 5. 1958 zeigt eine deutliche Wirkung des Medikaments: Erniedrigung von Blutdruckwerten, Frequenz, peripherem Widerstand und Elastizitätskoeffizient sowie der Druckanstiegszeit des linken Ventrikels, leichte Zunahme des Schlagvolumens. *Der Effekt läuft also in Richtung auf eine Normalisierung* der Werte. Noch deutlicher ist dies ausgeprägt in den Analysen vom 13. u. 25. 6. 1958. Nach der Analyse vom 25. 6. 1958 ist anzunehmen, daß es zu einer leichten überschießenden Wirkung des Rauwopur kommen kann. Schlag- und Minutenvolumen liegen relativ hoch, peripherer Widerstand, Elastizitätskoeffizient und Druckanstiegszeit relativ niedrig. Nach Absetzen der Medikation am selben Tag schnellen die Werte zurück (Untersuchung vom 28. 6. 1958), um dann ohne weitere Therapie innerhalb des Normbereiches zu bleiben.

Die Wirkungsrichtung des Medikaments entsprach somit völlig unseren Erwartungen und stimmt überein mit kreislaufanalytischen Beobachtungen über die Wirkung von Rauwolfia beim Hochdruck des Erwachsenen (Buhr; Heintz u. Losse; Honheiser; Schumann; zusammenfassende Übersicht s. auch Kroneberg). Bei diesen Untersuchungen an Erwachsenen hat es sich gezeigt, daß die normalisierende Tendenz der Rauwolfiawirkung unabhängig von der Art des Hochdrucks ist. Bei Minutenvolumenhochdruck kommt es zur Herabsetzung von Schlag- und Minutenvolumen. Bei Widerstandshochdruck erfolgt eine Verminderung des peripheren Widerstandes und des Elastizitätskoeffizienten unter gelegentlichem Anstieg des Schlagvolumens. Bei unserem Patienten folgte die Wirkung, entsprechend der Art des Feer-Hochdrucks, dem zuletzt genannten Mechanismus.

Gegen unsere Deutung der Befunde als vorwiegenden Rauwolfiaeffekt wäre der Einwand möglich, daß wir mit den Messungen vom 14. und 24. 4. 1958 zufälligerweise den spontanen Höhepunkt der Kreislaufveränderungen erfaßt hätten, die Rauwopur-Medikation also erst auf dem spontan (soweit man von einer Bellergalwirkung absehen kann) abfallenden Schenkel der Kreislaufveränderungen eingesetzt hätte. Damit würde also eine medikamentöse Wirkung nur vorgetäuscht durch die spontane allmähliche Normalisierungstendenz. Eine spontane Normalisierung *muß*, wie wir in den 3 früheren Fällen sahen, ab irgendeinem Zeitpunkt einsetzen, und sie wird auch hier tatsächlich mit eine Rolle spielen. Wie jedoch die Analysen vom 31. 5. 1958 und 28. 6. 1958 nach vorübergehendem bzw. endgültigem Absetzen des Medikaments mit ihren rückfälligen Kreislaufwerten (Anstieg von Frequenz, peripherem Widerstand und Elastizitätskoeffizient, Abfall von Schlag- und Minutenvolumen) zeigen, ist an der *günstigen Wirkung* des Rauwopur bei unserem Patienten *nicht zu zweifeln*.

Zusammenfassung

In Fortsetzung von früheren kreislaufanalytischen Untersuchungen an Kindern mit Feerscher Krankheit wird über die Befunde bei einem 10½ Jahre (ungewöhnliches, aber nicht unbekanntes Erkrankungsalter) alten Jungen mit dieser Krankheit berichtet.

1. Wie bei den früheren Fällen war der Hochdruck als kombinierter Widerstands-Elastizitätshochdruck einzuordnen.

2. Es fand sich eine verlängerte Druckanstiegszeit, die bei den früheren Kleinkindfällen sicher, bei dem jetzigen Patienten aber nur mit Vorbehalt als Zeichen für eine latente Herzinsuffizienz unter der Hochdruck- und Frequenzbelastung zu deuten war.

3. Die lästigen oder bedrohlichen Kreislaufsymptome werden durch Bellergal nicht oder nur unzuverlässig beeinflußt, während die Wirkung auf andere Symptome günstig ist. Rauwolfia, d. h. hier Rauwopur, dagegen zeigte bei unserem Patienten eine deutliche Wirkung in Richtung einer Normalisierung aller veränderten Kreislaufgrößen. Die Kombination von Bellergal und Rauwopur bzw. ähnliche Kombinationen für die zuverlässigere Beeinflussung bedrohlicher Kreislaufzustände bei Feerscher Krankheit werden einer weiteren Nachprüfung empfohlen.

Literatur

Buhr, G.: Z. Kreisl.-Forsch. **46**, 606 (1957).
Graser, F.: Ann. paediat. (Basel) **184**, 65 (1955).
Heintz, R., u. H. Losse: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1448.
Honheiser, G.: Med. Klin. **1955**, 400.
Keuth, U.: Z. Kinderheilk. **79**, 276 (1957); **80**, 295 (1957).
Keuth, U., u. M. Peusquens: Z. Kinderheilk. **78**, 379 (1956).
Kroneberg, G.: Ther. d. Mon. **1957**, 122.
Martrou, P.: Arch. franç. Pédiat. **9**, 1071 (1952).
Mayerhofer, E.: Arch. Kinderheilk. **111**, 94 (1937).
Schumann, H.: Klin. Wschr. **1954**, 220.

Dr. Ulrich Keuth, Universitätskinderklinik, Köln-Lindenthal

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 292—307 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. KLINKE)

Zum Schicksal von 188 Frühgeborenen mit Geburts- oder Minimalgewichten unter bis einschließlich 1000 g

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Frühgeborenen — Encephalopathie

Von

J. GLEISS

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Mai 1960)

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage nach der Lebensfähigkeit frühgeborener Kinder und ihrer körperlich-geistigen Leistungsfähigkeit. Seit YLPPÖS richtungweisenden Untersuchungen[49, 50], sind zu diesem Thema viele Mitteilungen erschienen,[1, 4, 7, 10, 12, 18, 21, 22, 24, 27, 40], die trotz zahlreicher Unterschiede darin übereinstimmen, daß manche Frühgeborene (Fg) eine erstaunliche Lebenskraft besitzen, daß aber der Anteil retardierter Kinder größer ist als bei Reifgeborenen*. Zur Beantwortung der gestellten Fragen haben wir erneut unser Krankengut unter den verschiedensten Gesichtspunkten mit dem Blick auf die unreifsten Fg geprüft.

I. Methodik

Von den 2364 Fg der Jahre 1948—1957, die in die Kinderklinik aufgenommen wurden, hatten 143 ein Geburtsgewicht von 1000 g oder darunter und 45 hatten nach der Geburt bis auf 1000 g und darunter abgenommen**. Bei diesen 188 Fg wurden Tragzeit, Geburtslage und -gewicht, die klinischen Daten sowie die soziale Lage der Eltern in Beziehung gesetzt zum Überleben und zur Häufigkeit von Hirnschäden. Von den 19 überlebenden Fg konnten 18 im Spiel- oder Schulkindalter nachuntersucht werden. Bei der Nachuntersuchung (am Wohnort der Kinder) wurde neben der körperlichen auch die geistige Entwicklung nach dem Stanford-Terman-

* So soll sich das Kind, das mit dem bisher niedrigsten Geburtsgewicht von 400 g überlebte, bis zum 4. Lebensjahr gut entwickelt haben, ehe es einem Keuchhusten erlag[34, 42].

** Bei den Überlebenden 19 Fg stimmen Geburts- und Aufnahmegewicht nahezu überein, da 16 von ihnen innerhalb der ersten 2 Lebensstunden auf die Fg-Station kamen. Bei den 169 gestorbenen Fg differieren Geburts- und Aufnahmegewicht nur vereinzelt, da diese ebenfalls nur ausnahmsweise nach dem 1. Lebenstag zu uns kamen. Die Einführung des Fg-Transportdienstes wirkte sich günstig aus. Als „aufgenommen" zählen nur Fg, welche lebend auf der Fg-Station zur Einlieferung kamen.

Lücker-Test (STLT[23, 29, 36]) und nach dem Wartegg-Zeichentest[37, 45] geprüft. Beide erwiesen sich zur Klärung unserer Fragen gut geeignet. Beim STLT wurde dem Grundalter des Kindes für jede beantwortete Frage 1—2 Monate zugezählt (Intelligenzalter) und der Quotient von Intelligenzalter und Lebensalter mit 100 multipliziert: Intelligenzquotient (IQ)*. Bei der Durchführung der Tests wurden Ermüdungsgrad und Wissensstand der Kinder berücksichtigt; bei Kindern unter 3 Jahren wurde der Kleinkindertest nach BÜHLER-HETZER[5] benutzt.

II. Ergebnisse

1. Vergleiche zwischen überlebenden und gestorbenen Frühgeborenen. Die Daten gliedern sich in die prä-, peri- und postnatalen Abschnitte. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß in beiden Gruppen der Geburt vorausgehende Blutungen** an 1. Stelle stehen. Vorzeitiger Blasensprung und vorausgegangene Fehlgeburten scheinen bei den Müttern gestorbener Fg etwas seltener zu sein als bei den Müttern überlebender

Tabelle 1. *Ermittelte „Ursachen" der vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft von 188 Müttern mit sehr unreifen Frühgeborenen*

	Gestorbene n = 169	Überlebende n = 19
a) Blutungen vor Geburt	42**	8**
*Vorzeitiger Blasensprung	22	7
Vorausgegangene Fehlgeburt	22	7
Mehrlingsschwangerschaft	21	2
Verletzung in Schwangerschaft	11	3
b) Anomalie der Geburtswege	8	—
Eklampsie	6	1
Artefizieller Abort	6	—
Habitueller Abort	5	2
Infektion	5	1
c) Nierenerkrankung	4	2
Allgemeinerkrankung	3	1
Lues	1	1
Unbekannt	64	3

* Zum Teil Mehrfachnennungen. a) über 1 auf 10. b) zwischen 0,1 und 0,5 auf 10. c) unter 0,4 auf 10.

** In 30 Fällen als einzige Ursache.

* Ein IQ unter 25 bedeutet — näherungsweise — Idiotie, von 25—49 Imbecillität, von 50—69 Debilität, von 70—79 Langsamkeit oder Debilität, 80—89 Langsamkeit und Schwerfälligkeit, 90—109 normale Intelligenz, 110—119 höhere und über 120 höchste Intelligenz[43].

** Fälschlich werden die zur Frühgeburt führenden Ereignisse oft mit den Ursachen verwechselt. Diese Ereignisse mögen zwar oft in einem echten Zusammenhang mit der Frühgeburt stehen, sie müssen es aber keineswegs immer. Hinzu kommt, daß über die Ursachen, wie Blutung, vorzeitiger Blasensprung meist wenig oder nichts bekannt wird.

Fg. Alter der Mütter, Schwangerschaftsmonat und Ort der Entbindung sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Die *Mütter* der unreifsten Fg hatten ein relativ hohes Durchschnittsalter von 27,5 bzw. 29,3 ($\pm$ 10) Jahren. Die Frühgeburten erfolgten zu je $^1/_3$ bei Erst-, zu $^2/_3$ bei Mehrgebärenden. Die Überlebensrate stieg von

Tabelle 2. *Einige Daten zur Schwangerschaft von Müttern mit sehr unreifen Frühgeborenen (Fg)*

	Gestorbene n = 169*	Überlebende n = 19
Alter (in Jahren) (im Mittel)	27,5	29,3
I-Para	47	6
II-Para	31	6
III und Para	38	7
Unbekannt	53	—
Hausgeburt	114	3
Klinikgeburt	55	16
Schwangerschaftsmonat		
V—VI	13	1
VI—VII	61	9
VII—VIII	34	9
Unbekannt	61	—

* Unter den Gestorbenen befanden sich 21, unter den Überlebenden 2 Mehrlingskinder, davon bei den Gestorbenen 2mal bei den Überlebenden keine Drillinge.

7,2% bei Sechsmonats-, über 13% bei Siebenmonats- auf 21% bei Achtmonatskindern, d. h. fast in arithmetischer Progression. 16 (!) der überlebenden 19 Frühgeborenen (nur $^1/_3$ der Gestorbenen) waren in einem Krankenhaus geboren. Das legt den Schluß nahe, daß die Lebenserwartung sehr unreifer Fg besser ist, wenn die Geburt in einem Krankenhaus erfolgt (s. a. [11, 20]).

Die Geburtsgewichte und Aufnahmetemperaturen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Aus Tabelle 3 geht hervor, daß kein Fg unter 700 g Geburtsgewicht am Leben erhalten werden konnte. Ab 700 g überlebten etwa $^1/_{10}$. Von den Fg mit Aufnahmetemperaturen unter 30°C und über 37°C überlebte keines; die relativ größte Lebenserwartung hatten Fg mit Aufnahmetemperaturen zwischen 32 und 34°C.

Die Bedeutung des Geburtsverlaufs für das Überleben von Fg geht aus Tabelle 4 hervor. Die Überlebensquote der unreifsten Fg nach Geburt aus Schädellagen ist doppelt so hoch, wie die von Fg aus atypischen Geburtslagen. Das erklärt sich aus der größeren Gefährdung der Kinder[2,30]. Von den 19 überlebenden Fg stammten 14 aus physiologischen Schädel- und nur 5 aus anderen Geburtslagen. Von den 9 aus Schnittentbindung

entwickelten Fg überlebte nur eines (s. a.[2]). Eindrucksvoll wird die Übersterblichkeit der Knaben belegt: von den 19 überlebenden unreifsten Fg waren 16 weiblichen und nur 3 männlichen Geschlechts.

Tabelle 3. *Geburtsgewichte und Aufnahmetemperaturen von 188 sehr unreifen Frühgeborenen*

	Gestorbene n = 169	Überlebende n = 19
Geburtsgewicht		
> 500 g	2	—
500— > 700 g	17	—
700— > 800 g	19	2
800— > 900 g	39	1
900— > 1000 g	54	9
1000— > 1100 g	21	1
1100— > 1200 g	13	5
1200— > 1250 g	4	1
Aufnahmetemperaturen		
30°C	7	—
30— > 32°C	18	3
32— > 34°C	51	6
34— > 35°C	30	3
35— > 36°C	19	5
36— > 37°C	13	2
< 37°C	6	—
Nicht ermittelt	25	—

Tabelle 4. *Geburtsverlauf und Geschlechtsverteilung bei 188 sehr unreifen Frühgeborenen*

Lage des Kindes bei der Geburt	Gestorben	Überlebende
Schädellage	81	14
Steißlage (einschl. Steißfußlage, Fußlage, Querlage)	30	4
Abdominale Schnittentbindung	9	1
Nicht bekannt	49	—
	169	19
Mädchen	83	16
Knaben	86	3

Von den 169 verstorbenen Fg hatten 18 eine Hirnblutung, 13 eine Pneumonie, 5 eine Aspiration, 1 eine Meningitis. 74 waren am 1. Lebenstag, 70 in der 1. Lebenswoche und 25 nach der ersten Lebenswoche verstorben. Mißbildungen fanden sich bei 12, ein offener Ductus Botalli bei 103 Fg.

2. Die Überlebenden. 8 der überlebenden 19 Fg hatten die ersten Wochen in einem Inkubator verbracht (gegen 48 von 169 der Gestorbenen). Sauerstoff in rasch reduzierter Menge erhielten nahezu alle Unreifsten. Bei Bedarf bekamen sie Penicillin, Achromycin oder Terramycin bis zu 20 mg/kg Körpergewicht, Vitamin D_3 (5—15 mg), Multibionta und Kobalt-Ferrlecit-Tropfen täglich. Bluttransfusionen wurden nur bei Hgb-Werten unter 50% vorgenommen. Etwa $^1/_3$ der Kinder hatten bei der Einweisung eine stöhnende Atmung, 12 machten einen grippalen Infekt, 10 eine interstitielle Pneumonie durch; 16 zeigten eine Craniotabes. Alle Fg wurden zunächst mit abgepumpter roher Frauenmilch ernährt und später auf $^2/_3$-Milch (meist Pelargon) umgesetzt.

Die Daten der *Nachuntersuchung* werden in den Tabellen 5—7 und mit einigen typischen Beispielen mitgeteilt. Das älteste Kind war bei der Nachuntersuchung $7^9/_{12}$, das jüngste $1^5/_{12}$ Jahre alt. Das geringste Gewicht lag bei 690 g, die Körperlänge schwankte bei der Geburt zwischen 32 und 38 cm, der Kopfumfang zwischen 23,5 und 28 cm (Tabelle 5). Die Gelbsucht dauerte 1—30 Tage. 9 Fg hatten 3—28 apnoische Anfälle, davon 6 weniger als insgesamt 12. Diese Fg sind weit länger ikterisch, häufiger apnoisch, schwerer anämisch und meist auch länger hospitalisiert als die Mehrzahl weniger unreifer Fg.

Daten über Entwicklung, Krankheiten und über die Umwelt der nachuntersuchten Fg sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Insgesamt ist eine Verzögerung der statischen und sprachlichen Entwicklung sowie des Sauberwerdens unverkennbar. Bei den Erkrankungen stehen die Infekte der oberen Luftwege im Vordergrund (12 von 19). Über Krämpfe wurde nur 1mal berichtet (Pr. Nr. 1). Bei 2 Fg wurde eine besonders gute Widerstandskraft gegen Infekte betont, was zeigt, daß keineswegs bei allen extrem unreifen Fg eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht.

Die meisten dieser Fg stammen aus kinderarmen Familien, nur in 2 der 19 Familien leben 4 Geschwister. Die Mehrzahl wuchs in Städten auf, nur 2 in dörflicher Umgebung. Bei den Überlebenden ist — im Gegensatz zu den Gestorbenen — der Anteil von Fg aus mittleren bis höheren Sozialschichten relativ hoch.

Mit Ausnahme eines überdurchschnittlich intelligenten Kindes (Pr. Nr. 7, Tabelle 5—7) und zweier Kinder mit guter Leistung zeigt die Mehrzahl auch in der geistigen Entwicklung einen deutlichen Rückstand, der sich ähnlich auch für das Längenwachstum nachweisen läßt (Abb. 1); Skeletveränderungen wie Hühnerbrust, „Rosenkranz", Exostosen sind häufig (Tabelle 7), ebenso Augenstörungen[13, 16]: 8 Kinder hatten einen Strabismus, 1 eine Hyper-, 2 eine Myopie. Veränderungen im Sinne einer retrolentalen Fibroplasie fanden sich nicht.

Der Gesamteindruck einer verzögerten Entwicklung sehr unreifer Fg soll durch eindrucksvolle Beispiele vertieft und als erstes die Entwicklung des Fg mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (750 g) beschrieben werden.

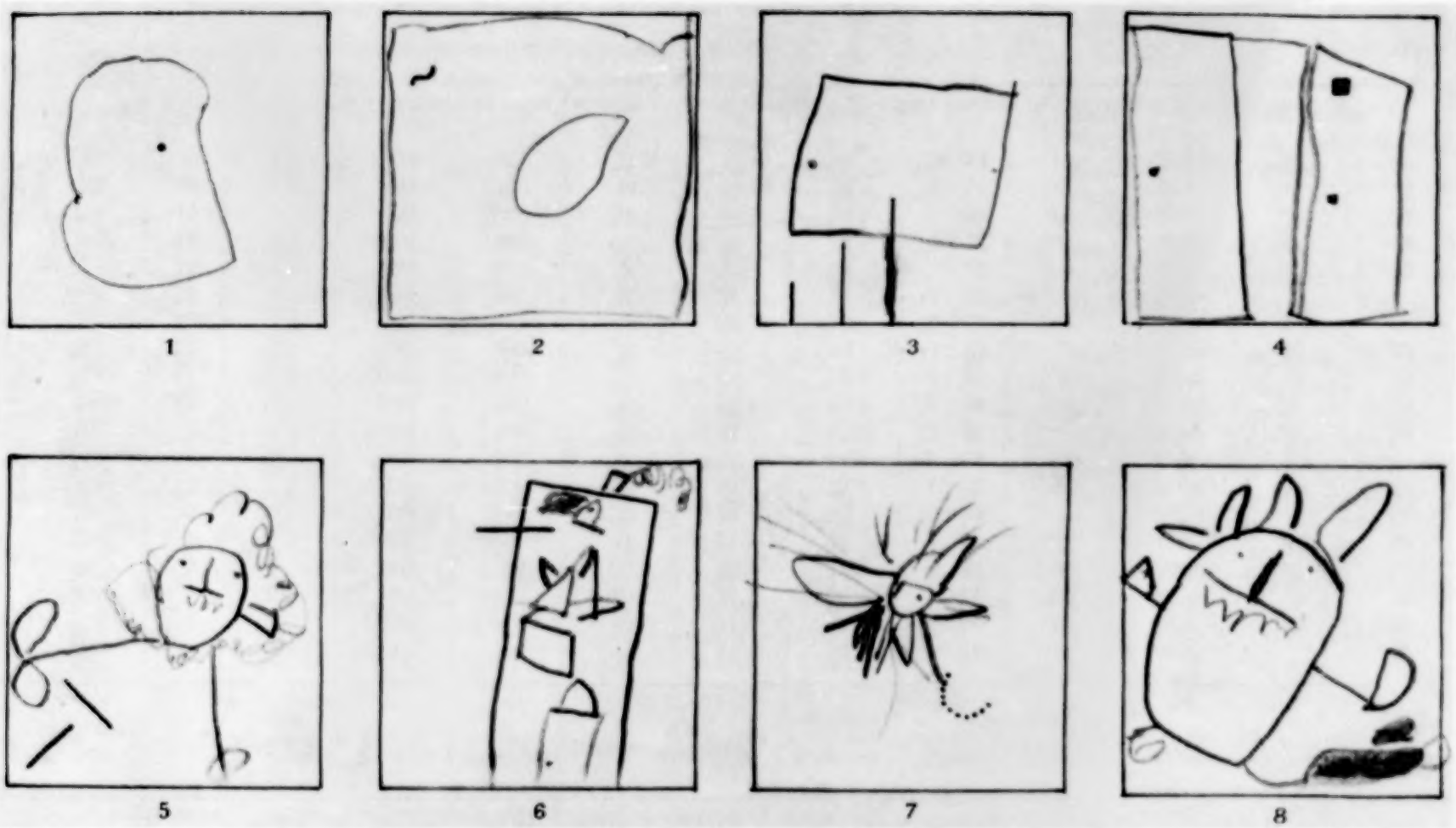


Abb. 1. Wartegg-Bogen bei anscheinend debilem, hochgradig schwerhörigem Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 750 g. Warteggtest im Alter von $6\,^{10}/_{12}$ Jahren. Die Bildtitel des Kindes lauteten: 1 Osterhase, 2 Haus, 3 Schrank, 4 Tür, zu, 5 Tante, 6 heiß, 7 Osterhase, 8 Onkel. Kind Margitta S. (Pr. Nr. 3, Tabelle 5—7). Das relativ gute Abschneiden im Warteggtest steht hier im deutlichen Gegensatz zum ungünstigen Ergebnis des STL-Tests

Tabelle 5. *Reifegrad, Maße, Verlauf und Entlassungsgewicht von 19 überlebenden Frühgeborenen*

Geschlecht	Lfd. Nr.*	Alter** des Kindes bei Nachuntersuchungen	Geburtsgewicht g	Minimalgewicht g	Länge cm	Kopfumfang cm	Aufnahmetemperatur °C	Ikterus Dauer Tag	Gesamtzahl apn. Anfälle***	Entlassungsgewicht g	Entlassungsgewicht Länge cm	Alter in Lebenswochen
Mä.	1	7,9	1140	990	38	27	36,4	4—14	—	2600	—	15
Mä.	2	7,4	1000	860	35	27	35	4—11	28	3200	—	19
Mä.	4	6,10	750	690	33	24	35,4	1—12	11	3530	46	26
Mä.	3	6,7	810	700	33	23	34,8	3—27	9	2830	46	25
Mä.	5	6,2	950	820	37	23,5	31	2—14	—	3200	47	19
Mä.	6	5,9	1000	930	37	27,5	36	1—28	—	2670	—	15
Mä.	7	5,9	1230	1000	38	25	33,4	4—20	3	2560	—	15
Mä.	8	5,8	1000	890	36	25	36,8	1—28	9	3100	48	17
Mä.	9	4,2	1000	880	35	25	33,2	3—21	—	3490	46	22
Mä.	10	4	920	790	35	24,5	32,5	2—24	—	3740	52	23
Mä.	11	3,9	1070	950	—	—	31,4	3—30	7	2850	44	13
Mä.	12	3,9	1150	960	—	—	32	2—19	5	3130	46	22
Mä.	13	3,5	990	810	32	25	36	2—11	—	2900	44	16
Kn.	14	2,10	1200	980	36	26,5	33,4	2—22	—	3360		
Mä.	15	2,5	920	800	35,5	25	34	1—18	—	2850	—	19
Kn.	16	2,3	1140	940	—	—	35,2	2—14	—	2710	44	11
Kn.	17	2	1090	940	36	25,5	34,5	3—23	13	2810	46	15
Mä.	18	1,9	800	700	33	24,5	36,5	2—14	—	2420	41	17
Mä.	19	1,5	1000	970	37,5	28	33	2—14	15	2550	42	10

* Die laufenden Nummern stimmen in allen Tabellen überein, so daß Vergleiche zwischen den einzelnen Tabellen möglich sind.

** Zahl vor dem Komma: Jahre; hinter dem Komma: Monate.

*** Nur die Zahl der bemerkten apn. Anfälle verzeichnet.

Tabelle 6. *Entwicklung und Umwelt der 19 überlebenden Frühgeborenen*

Lfd. Nr.	Alter (Jahre) bei Nachuntersuchung	Minimalgewicht g	1. Zahn mit Monat	Sitzen mit Monat	Laufen mit Monat	Sprechen mit Monat	Sauber mit Monat	Durchgemachte Krankheiten*	Zahl der Geschwister	Umwelt: Wohnort, Sauberkeit, Größe Schicht**		Umwelt: I (Raum)/4 (P)
1	7,9	990	7	12	24	12	54	2, 3, 4, 5 ***	—	Dorf	III	sehr sauber
2	7,4	860	8	11	15	15	Enuresis	1, 4, 6, 7	1	Vorort	III	mäßig sauber III/5
3	6,10	690	9	12	24	12	60	Appendicitis otogene Dyslalie	1	Kleinstadt	IV	sauber; I/4
4	6,7	700	8	12	18	36	36	4	1	Stadt	IV	hell; groß
5	6,2	820	spät	18	Little	(+)	?	5 (häufig)	—	Stadt	V*	sauber; I/4
6	5,9	930	10	9	14	18	18	2, 4, Tonsill.-ektomie	—	Stadt	I	Bericht d. Eltern
7	5,9	1000	6	6	11	15	18	4	—	Stadt	II	sauber, groß
8	5,8	890	8	18	12	12	67	keine	1	Stadt	II	Eigenheim
9	4,2	880	7	20	30	12	24	4	—	Stadt	II	groß, hell, sauber
10	4	790	12	18	21	21	24	4, 8	2	Stadt	III	sauber; II/4
11	3,9	950	9	7	12	12	nein	4	1	Stadt	IV**	unsauber; II/4
12	3,9	960	8	12	18	12	36	4	2	Dorf	II	sauber, groß
13	3,5	810	8	7	18	24	18	keine, resistent	1	Stadt	II	sauber, II/4
14	2,10	980	24	18	24	kaum	nein	1, 4	1	Stadt	IV	sauber, groß
15	2,5	800	6	12	15	kaum	nein	2, 4	4	Stadt	III	Eigenheim
16	2,3	940	9	9	12	beginnt	nein	5 mit Cyanose	4	Dorf	V	Lager, unsauber
17	2	940	7	7	18	beginnt	nein	4, häufig	2	Stadt	II	sauber, groß
18	1,9	700	9	12	18	beginnt	nein	keine, resistent	2	Stadt	III	sauber, groß
19	1,5	970	8	7	14	beginnt	nein	4	—	Stadt	IV	sauber, groß, unordentlich

* 1 Pertussis, 2 Masern, 3 Scharlach, 4 häufige Infekte oberer Luftwege einschl. Otitis und Anginen, 5 Krämpfe, 6 Dystrophie, 7 Gelbsucht, 8 Varicellen.

** I freie Berufe, selbständig, II Beamte, Angestellte, III Facharbeiter, IV Arbeiter, V Hilfsarbeiter, ohne Beruf.

*** Mit 4 Jahren 3mal kurzdauernde Krämpfe, epileptiform.

* Mutter arbeitet als Putzfrau, Großvater versorgt das Kind. ** Mutter arbeitet, Kind lebt bei der Großmutter.

Tabelle 7. *Befund bei Nachuntersuchung*

Lfd. Nr.	Alter bei Nachuntersuchung (Jahre)	Minimalgewicht g	Intell. Alter (Jahre)	I. Q.	Zähne Zahl*	Länge cm	Gewicht kg	Skelet u. andere Befunde**	ZNS***	VNS*	Wartegg-test**
1	7,9	990	5,11	76	24	127	22	—	I	1, 3	2, 5, 12, 13
2	7,4	860	5	75	24s	120	21	—	I, II	2, 4	1, 4, 6, 12
3	6,10	690	zurück	—	20	109	—	PC, F	I, III	1, 3	2, 4, 14, 15
4	6,7	700	5,2	79	23	111	—	PC	II, VII	2, 3	2, 4, 9, 10
5	6,2	820	3,3	53	22	114	—	—	Little	1, 3	1, 4, 12
6	5,9	930	—	—(+)	20	112	17	—	II	2, 3	—
7	5,9	1000	7	122	20s	108	14	PC	—	1, 3, 5	3, 6, 9, 16
8	5,8	890	5,4	94	20	100	16	—	V	—	1, 4
9	4,2	880	3,3	78	20	99	16	—	VI, VII	2, 3, 5	1, 4
10	4	790	3,7	90	18	95	12,5	grazil	VII	2, 5	2, 10, 12
11	3,9	950	3,5	91	20	88	—	zart	I, IV, VII	2, 3	2
12	3,9	960	2,10	76	20	96	—	kräftig	VI	1, 3	1
13	3,5	810	3	88	20	94	13	grazil	I, VII	—	1
14	2,10	980	debil	—	16g	78	—	F, R	VI	1, 4	1
15	2,5	800	normal		14	81	—	zart, S	—	—	1
16	2,3	940	normal		20g	79	—	H, J	VII	1, 3	1
17	2	940	zurück		20	85	stämmig	EK	—	1, 3	1
18	1,9	700	normal		16	72	9	zart, H	—	2, 3	1
19	1,5	970	normal		16	80	9,5	zart, E Psoriasis	—	1, 3, 5	1

* s schlecht, g gelb.

** PC Pectus carinatum, R Rosenkranz, H Harrison, E Exostose an Schulter, F gr. Fontanelle offen, S lautes Systolicum, EK Ekzem, J Intertrigo.

*** I Strabismus, II Hyperopie, III Schwerhörigkeit, IV Myopie, V Rhinolalie ap., VI Neuropathie, VII rasche Ermüdbarkeit.

* Veg. Nervensystem: 1 guter, 2 schlechter Esser, 3 Schlaf gut, 4 schlecht, 5 Obstipation.

** Wartegg-Test: 1 Zeichen werden nicht, 2 teilweise, 3 alle erkannt, 4 Entwicklungsrückstand groß, 5 gering, 6 vorwiegend sachbezogene, 7 abstrakte Lösungen, 8 Sicherheit, 9 Unsicherheit, 10 empfindsam stark, 11 empfindsam gering, 12 verkrampft, 13 schwerfällig, 14 willensbetont, 15 geltungsbetont, 16 nüchtern.

Das Kind Margitta S. (Pr. Nr. 3, Tabelle 7) wurde von einer 27jährigen Erstgebärenden (vorher 1 Fehl-, 1 Frühgeburt) nach einem „Sturz" und nachfolgenden Blutungen im 5. (!) Schwangerschaftsmonat mit 750 g und 33 cm geboren. Bis zum 5. Lebenstag traten „apnoische Anfälle" auf. Das Kind wurde mit Frauenmilch, von der 8. Lebenswoche ab mit Pelargon ernährt. Nach dem Überstehen einer interstitiellen Pneumonie konnte das Mädchen mit 3530 g und 46 cm gedeihend nach Hause entlassen werden.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von $6^{10}/_{12}$ Jahren lebt es mit den Eltern in beengten Verhältnissen gemeinsam mit einer 11jährigen Schwester (ebenfalls Fg, Mens VIII, 1750 g), die in das 5. Schuljahr kommt. Unsere Patientin habe sitzen und laufen mit 1 bzw. 2 Jahren gelernt, seit etwa 1 Jahr beginne sie zu sprechen (s. unten). Die 1. Zähne seien mit 9 Monaten erschienen; jetzt sind 20 Zähne vorhanden. An Erkrankungen habe das Kind lediglich eine Appendicitis durchgemacht. Im Alter von $4\frac{1}{2}$ Jahren war das Kind in Sprachbehandlung; ein Erfolg sei nicht erzielt worden, weil das Kind debil (!) sei. Erstmals im Alter von $5\frac{1}{2}$ Jahren wurde eine hochgradige Innenohrschwerhörigkeit festgestellt: die Umgangssprache wird beiderseits höchstens $\frac{1}{2}$ m weit gehört aber nicht verstanden. Die otogene Dyslalie konnte durch eine Adenotomie beseitigt werden. Vermerkt wird, daß der Onkel des Kindes ebenfalls erst mit 6 Jahren sprechen lernte. In der Sprachschule der HNO-Klinik der Medizinischen Akademie faßt das Kind gut und schnell auf, macht gute Fortschritte, ja, es wird als ausgesprochen intelligent (!) bezeichnet. Leider wird es aber nicht regelmäßig dorthin gebracht. Bei der eigenen Nachuntersuchung versteht das Kind kleine Aufforderungen; für die Durchführung des STL-Tests reicht der Wortschatz nicht aus. Die Ausfüllung des Wartegg-Bogens zeigt aber zumindest entwicklungsfähige Anlagen, die im Gegensatz zum STL-Test so auffällig sind, daß wenigstens dieser Bogen demonstriert werden muß (s. Abb. 1). Abb. 1 zeigt zwar auch einen Entwicklungsrückstand, innerhalb dessen aber Grenzen gut eingehalten werden; ja es besteht eine gewisse Selbstsicherheit und Nüchternheit, ein Geltungsstreben, das sich auch im Spiel (vorwiegend mit jüngeren Kindern) zeigt (weitere Einzelheiten s. Tabelle 5—7).

Insgesamt bietet dieses Kind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie ein sehr unreifes, unwillkommenes Fg zunächst jahrelang als debil behandelt wird. Ein einzelner, noch so gut aufgebauter Test wie der STL-Test muß in solchen Fällen versagen; erst der Zeichentest deckt die schlummernden Gaben des Kindes auf. BENDA[3] hat eindrucksvoll gezeigt, wie gerade die Kinder mit Defekten an Augen und Ohren, aber auch „Little"-Kinder häufig von ihrer Umgebung verkannt werden und dann seelisch und geistig retardiert erscheinen. Darüber hinaus verdient die Widerstandskraft dieses Kindes Beachtung: zahlreiche apnoische Anfälle und eine hochgradige interstitielle Pneumonie wurde ebenso überstanden wie eine Appendicitis.

Wie die Entwicklung eines sehr unreifen Fg bei *guter* Betreuung trotz einer erheblichen Sehstörung (Myopie) verlaufen kann, zeigt das folgende Beispiel (Nr. 4, Tabelle 5—7).

Das Mädchen war nach drohender Fehlgeburt mit 810 g und 33 cm geboren und nach 25 Wochen mit 2830 g und 46 cm entlassen worden. Bei der Nachuntersuchung im Alter von fast 7 Jahren hatte das Kind einen Entwicklungsrückstand von $1^{8}/_{12}$ Jahren im STL- und Wartegg-Test. Das Kind wird von den Eltern liebevoll betreut. Bei der Nachuntersuchung ist das Kind sichtlich bemüht, den Untersucher

zufrieden zu stellen. Trotz des Entwicklungsrückstandes lassen Kind und Familie eine relativ gute Prognose der weiteren Entwicklung zu.

Für eine weitere Gruppe frühgeborener Kinder möge das letzte Beispiel stehen:

Dieses Mädchen (Pr. Nr. 5, Tabelle 5—7) wurde von einer 31jährigen, ledigen Mutter geboren, die während der Schwangerschaft an Erbrechen und „Nervenzusammenbrüchen" litt. 4 Tage vor der Entbindung „stürzte" sie und kam blutend in die Frauenklinik. Dort wurde das Kind in Evipannarkose geboren (Mens VI, Mutter Wa.R. pos., Kind Wa.R. neg.). Das Kind wog 950 g, war 37 cm lang und hatte einen Kopfumfang von 23,5 cm. Apnoische Anfälle traten nicht auf, eine interstitielle Pneumonie wurde überstanden. Mit 3200 g und 47 cm konnte es in der 19. Lebenswoche entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt war der neurologische Befund noch unauffällig. Mit $1^2/_{12}$ Jahren wird das Kind als „Dystrophie" (5770 g, 70 cm) erneut hospitalisiert und 2 Monate klinisch behandelt. Dabei erwies sich das Kind geistig und körperlich erheblich unter dem Altersdurchschnitt und als „steif".

Bei der Nachuntersuchung werden die Eltern in ihrem winzigen Schrebergartenhaus aufgesucht. Die Mutter leidet seit dem 14. Lebensjahr an einer Dermatitis Duhring; sie arbeitet als Putzfrau und der Großvater versorgt das Kind. Alle Familienmitglieder hängen zwar an dem jetzt $6^1/_2$ Jahre alten Kind, verstehen aber schlecht, ihm weiterzuhelfen. Mit $1^1/_2$ Jahren habe das Kind gesessen, jetzt läuft es nur 2—3 Schritte mit typisch spastischem Gang, wobei eine leichte Spitzfußstellung besteht. Im Alter von 3 Jahren wurden erstmals Krampfanfälle bei Fieber (40°C) beobachtet. Danach sei jeweils ein schlafähnlicher Zustand für die Dauer von 20 bis 30 min aufgetreten. Die Krämpfe wiederholten sich zunächst in Abständen von 2 Monaten, später in kürzeren Intervallen, besonders bei Verstopfung (!). Die Mutter „behandelte" die Anfälle mit kalten Umschlägen und Einläufen; seit einer Behandlung durch einen Magnetopathen sei die Verdauung gut, Krämpfe seien nicht mehr aufgetreten. Das EEG (im Alter von 4 Jahren) wird als erheblich allgemeinverändert angesprochen; es sind kleine, regellos eingestreute Krampfpotentiale vorhanden.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von $6^1/_2$ Jahren ist das Kind 114 cm groß; neben den spastischen Paresen der Arme und Beine wird ein Strabismus festgestellt, das Kind ist ängstlich, schreckhaft, spricht verwaschen, versteht aber die Fragen und kann sie beantworten. Im STL-Test wird ein Intelligenzalter von $3^3/_{12}$ Jahren (IQ 53) ermittelt. Dabei mußte das Perlenaufreihen wegen der Armsteife durch eine Zusatzaufgabe ersetzt werden. Im Wartegg-Test fanden sich unkontrollierte, ausfahrende, verkrampfte Kreise, die in keinem Zusammenhang mit den vorgegebenen Zeichen standen.

Dieses Kind ist das am schwersten Geschädigte dieser Reihe. Über die Ursachen und Vermeidbarkeit der Encephalopathie des Kindes sind nur Vermutungen möglich: Mit der Unreife und dem Kernikterus konkurrieren eine (behandelte) Lues der Mutter, die Dermatitis Duhring (encephalopathische Embryopathie?) und eine nicht sicher auszuschließende Hirnblutung (pränatale Blutung). Das noch vorhandene Wortverständnis läßt aber hoffen, daß mit einer heilpädagogischen Therapie wenigstens einfache Arbeitsvorgänge dem Verständnis des Kindes angepaßt werden können.

III. Besprechung der Ergebnisse

Zunächst ist die eindrucksvolle Abhängigkeit der Lebenserwartung unreifster Fg von zahlreichen prä- und postnatal wirksamen, zumeist

peristatischen Faktoren hervorzuheben. So besteht für sehr unreife männliche Fg, für solche aus Hausentbindungen, nach pathologischen Geburtslagen, nach infektiösen oder Stoffwechselerkrankungen der Mütter eine geringere Lebenserwartung als für weibliche Fg oder für solche Fg, die nach unerwarteten traumatisch-hämorrhagischen Vorkommnissen vorzeitig geboren werden.

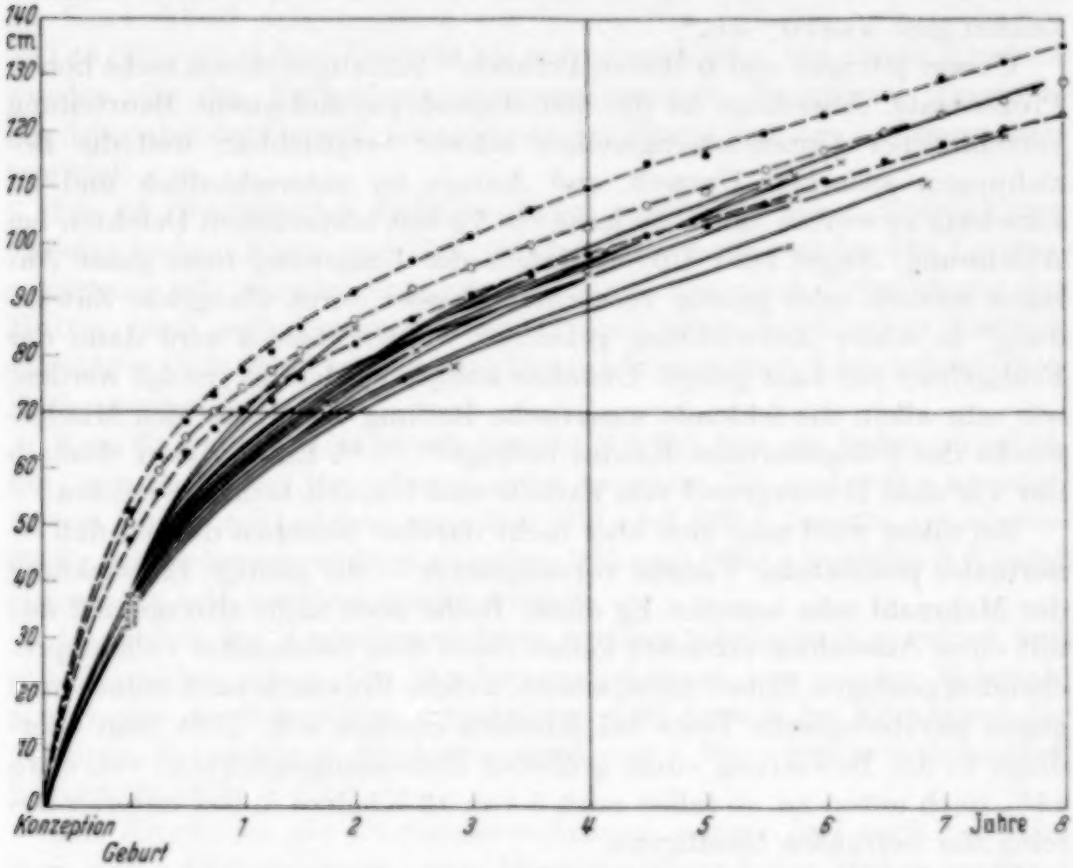


Abb. 2. Das Längenwachstum von 16 weiblichen Frühgeborenen mit Geburts- und Minimalgewichten bis und unter 1000 g. Durchgezogene Linien: Längenwachstum von 16 Fg; gestrichelte Linien: P_{10}-, P_{50}- und P_{90}-Werte für das Längenwachstum gesunder Mädchen nach MEREDITH[33]

Vergleicht man die Überlebensrate, so ergibt sich, daß Fg über 700 g durchaus am Leben zu erhalten sind; zu besprechen sind ferner der Wachstums- und Leistungsrückstand. Nimmt man das Skeletwachstum als Maß, so wird deutlich, daß die Fg dieser Reihe den Rückstand etwas schneller als die früher Nachuntersuchten aufgeholt haben[50] (Abb. 2). 13 der 16 Kinder in Abb. 2 haben schon mit Beginn des Schul- bzw. Kleinkindalters den 2-σ-Bereich gesunder Mädchen ihrer Altersstufe erreicht. Das ist um so bemerkenswerter, als zum Vergleich die an amerikanischen Kindern gewonnenen Längenmaße dienten[33], welche einige Zentimeter über den unsrigen liegen. Es ist also zulässig zu sagen, daß

die Mehrzahl sehr unreifer Fg den Wachstumsrückstand glatt aufzuholen vermag[7, 27].

Wie steht es aber mit dem Rückstand der geistigen Entwicklung insbesondere nach einer Encephalopathie? In den Untersuchungsreihen mit insgesamt 439 Fg unter 1250 g Geburtsgewicht von Hess (317 Fg)[22], Levine (68 Fg)[27], Schachter (36 Fg)[39] und Seckel (18 Fg)[42] ergibt sich unter den überlebenden Fg ein Anteil von etwa 10% debilen; ähnliche Zahlen gibt Ylppö[51] an.*

Unsere jetzigen und früheren Befunde[18] bestätigen diesen recht hohen Prozentsatz. Allerdings ist die neurologisch-psychologische Beurteilung verschiedener Untersuchungsreihen schwer vergleichbar, weil die Beziehungen zwischen Umwelt und Anlage zu unterschiedlich und zu schwierig zu werten sind[6]. So kann ein Fg mit körperlichen Defekten bei Ablehnung, Angst oder Unverständnis der Umgebung trotz guter Anlagen seelisch oder geistig verkümmern[3] oder durch übergroße Zuwendung[9] in seiner Entwicklung gehemmt werden: beides wird dann der Frühgeburt zur Last gelegt. Überdies konnte wiederholt gezeigt werden, wie sehr allein die fehlende somatische Reifung der Mutter den Minderwuchs des frühgeborenen Kindes bedingt[14, 19, 42]. Ein Fg darf deshalb nur vor dem Hintergrund von Familie und Umwelt beurteilt werden.

Bei allem wird man sich aber nicht darüber täuschen dürfen, daß — normaler postnataler Verlauf vorausgesetzt — die geistige Entwicklung der Mehrzahl sehr unreifer Fg dieser Reihe noch nicht altersgemäß ist: mit einer Ausnahme erreichte keines einen dem Lebensalter vollentsprechenden geistigen Entwicklungsstand, welche Einwände auch immer man gegen psychologische Tests bei Kindern machen will. Läßt man allerdings in der Bewertung einen größeren Bemessungsspielraum von etwa 15% nach unten zu, so fallen noch 8 von 12 Kindern in den unteren Bereich der normalen Intelligenz.

Eine Beziehung zwischen Geburts- bzw. Minimalgewicht und dem IQ läßt sich nicht erkennen. Bedeutsam ist aber, daß nur 2 Kinder später als völlig debil erscheinen, von denen eines (Beispiel 2) wegen seiner spastischen Lähmung nur unzureichend geprüft werden konnte. Bei diesem Fg ist es deshalb nicht auszuschließen, daß der Rückstand der geistigen Entwicklung nicht doch noch etwas aufgeholt werden kann.

Diese Hoffnung muß aber auch für die Eltern encephalopathischer Kinder erhalten bleiben; denn weit mehr als das körperliche ist das geistige Wachstum eine Frage der Bemühungen von Eltern, Geschwistern und Schule. König[25] will die sozialen Bedingungen (!) und die Einsicht der Eltern encephalopathischer Kinder soweit bessern, daß die Mehrzahl dieser Kinder in der eigenen Familie betreut werden kann. Erst nach einer

* Die Häufigkeit von Encephalopathien in der Bevölkerung wird mit etwa 5% aller lebenden Kinder angegeben; die Zahl der Spastiker über 5 Jahre mit 1,9%[48].

sozialen Einordnung könne mit dem Erlernen von Fertigkeiten begonnen werden. Eine Langzeitprognose von Entwicklungsrückständen sollte überhaupt nur bei objektiver Kontrolle des Verlaufs erfolgen, wobei das EEG eine gute Hilfe sein kann[31].

Zusammenfassung

Von 2364 frühgeborenen Kindern, die in den Jahren 1948—1957 in die Kinderklinik aufgenommen wurden, hatten 143 (6%) ein Geburts- und 45 (2%) ein tiefstes Gewicht bis und unter 1000 g. Bei diesen Kindern wurden die der Frühgeburt vorausgegangenen Ereignisse, Tragzeit, Kindslage bei der Geburt, soziale Lage der Eltern und die Todesursachen ermittelt.

Die 19 überlebenden Frühgeborenen wurden in ihrer Entwicklung verfolgt und im Klein- und Schulkindalter nachuntersucht. Die Lebenserwartung sehr unreifer Frühgeborener (Fg) war nach Erkrankung der Mütter, nach pathologischen Entbindungen sowie bei Knaben deutlich schlechter als bei Mädchen und bei Fg nach traumatisch-hämorrhagischen Frühgeburten.

Kein Fg unter 700 g Geburtsgewicht (19 Fg) war am Leben zu erhalten; von 21 Fg mit Geburtsgewichten zwischen 700 und 800 g konnten 2, von 40 Fg mit solchen zwischen 800 und 900 g konnte 1 und von 63 Fg mit Geburtsgewichten zwischen 900 und 1000 g konnten 9 Kinder aufgezogen und nachuntersucht werden.

Die Daten der Nachuntersuchung wurden tabellarisch geordnet und mit Beispielen belegt. Der Wachstumsrückstand war bei der Mehrzahl mit Beginn des Schulalters aufgehoben, nicht jedoch der Rückstand der geistigen Entwicklung. Eindeutig debil war 1 Fg, überdurchschnittlich begabt ebenfalls 1 Kind.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen zeigen, daß auch bei Kindern unter 1000 g Geburts- oder Mindestgewicht keine Mühen gescheut werden dürfen, die Lebensaussichten zu verbessern und den körperlichen und geistigen Wachstumsrückstand aufzuholen.

Fräulein Juliane Strenger danke ich für die Durchführung der psychologischen Untersuchungen (s. [44]).

Literatur

[1] Alm, J.: The long-term prognosis for prematurely born children. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **94** (1953).

[2] Andreas, H.: Geburtshilfliche Operationen und das retrospektive Schicksal der so geborenen Kinder. Zbl. Gynäk. **81**, 145 (1959).

[3] Benda, C.: Neuropsychiatric and neuropathological aspects of prematurity. Ann. Paediat. Fenn. **3**, 109 (1957).

[4] Bernardi, M.: Rilievi biometrici e psichici in sogetto di 19 anni nato prematuramente con peso di gr 600. Minerva paediat. (Torino) **3**, 22 (1951).

[5] Bühler, C., u. H. Hetzer: Kleinkinder-Tests. Leipzig: Barth 1932.

[6] Busemann, A.: Psychologie der Intelligenzdefekte mit besonderer Berücksichtigung der hilfsschulbedürftigen Debilität. München-Basel: Reinhardt 1959.

[7] Bush, J. R.: Survival of a baby weighing 24 ounces at birth. Lancet **1947**, 909.

[8] Cagno, L. di e P. C. Gamalero: Lo sviluppo psicomotorico del bambino immaturo nei primi quattro anni di vita Minerva pediat. (Torino) **11**, 61 (1959).

[9] Circo, P.: Aspetti neurologici e psicologici del problema del fanicullo immaturo. Pisani **72**, 25 (1958).

[10] Comberg, M.: Über Schicksal und Entwicklung von Frühgeborenen bis zum Spiel- und Schulalter. Z. Kinderheilk. **43**, 462 (1927).

[11] Döderlein, G.: Geburtshilfe des praktischen Arztes, Hausgeburt — Klinikgeburt. Med. Klin. **1959**, 1813.

[12] Douglas, J. W., and C. Magford: The results of a national survey into growth of premature children from birth to four years. Arch. Dis. Childh. **28**, 142, 436 (1953).

[13] Drillien, C.: Growth and development in a group of children of very low birth weight. Arch. Dis. Childh. **33**, 10 (1958).

[14] Drillien, C. M.: A longitudinal study of the growth and development of prematurely born children. II. Physical development. Arch. Dis. Childh. **33**, 423 (1958).

[15] Esteban, J. L. R.: Algunos aspe tos de la anoxia del recien nacido su estudio elect oencefalografico. Ann. Fac. Med. (Santiago) **3**, 11 (1959).

[16] Frankowska, J.: Defective vision due to prematurity. Pediat. pol. **32**, 777 (1957).

[17] Gastaut, H., and Y. Gastaut: Electroencephalographic and clinical study of anoxic convulsions in children. Their localisation within the group of infantile convulsions and their differentiation from epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 607 (1958).

[18] Gleiss, J.: Beiträge zum Frühgeburtenproblem der Gegenwart. 2. Mitt. Hirnschadenhäufigkeit und Lebenserwartung der Frühgeburt. Z. Kinderheilk. **73**, 137 (1953) (s. d. weitere Lit. bis 1952).

[19] Gleiss, J.: Biologische und soziologische Faktoren bei der Genese der Frühgeburt. Arch. Kinderheilk. 30. Beih. 1955.

[20] Gleiss, J.: Soziologische Untersuchungen über die Säuglingssterblichkeit am Beispiel des Ruhrgebietes. 3. Mitt. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett in Beziehung zur Säuglingssterblichkeit. Z. Kinderheilk. **83**, 549 (1960).

[21] Gross, H., u. E. Kaltenbäck: Die intrauterine Zerebralschädigung als ätiologischer Faktor bei angeborenen, hochgradigen Schmalhirnzuständen. Wien. klin. Wschr. **70**, 853 (1958).

[22] Hess, J. H.: Analysis of 317 living premature infants whose weight at birth ranged between 605 and 1260 grams, 1922 to 1950. Pediatrics **11**, 425 (1953).

[23] Höhn, E.: Psychologische Interpretation einer korrelationsstatistischen Vergleichsuntersuchung über den Stanford-Lückert-Intelligenztest und den Intelligenztest nach Binet-Bobertag-Norden. Z. Heilpädag. **10**, 213 (1959).

[24] Huber, O.: Ein nunmehr 8 Jahre altes, mit einem Geburtsgewicht von 790 g frühgeborenes Mädchen. Z. Kinderheilk. **30**, 281 (1921).

[25] König, K.: Heilpädagogik im Kindesalter. Therapiewoche **9**, 239 (1959).

[26] Kretschmer, N.: Enzymatic patterns during development, an approach to a biochemical definition of immaturity. Pediatrics **23**, 606 (1959).

[27] Levine, S., and M. Dann: Survival rates and weight gains in prematures weighing 1000 g or less. Ann. paediat. Fenn. **3**, 185 (1957).

[28] Lindsten, J., and C. G. Hagert: Congenital malformations in children of mothers aged 42 an over. Nord. Med. **51**, 753 (1959).

[29] Lückert, H.: Stanford-Intelligenztest, Handanweisung. Göttingen: Verl. f. Psychologie Dr. Hogrefe 1957.
[30] Malamud, H.: Sequelae of perinatal trauma. J. Neuropath. exp. Neurol. **18**, 141 (1959).
[31] Mayer, M. P. D., N. Monod et H. Fischgold: L'électro-encéphalogramme du nouveau-né atteint diso-immunisation anti-Rhésus. Gynéc. et Obstét. **58**, 1 (1959).
[32] Meredith, H. V.: Zit. n. H. C. Stuart in Physical growth and development. Mitchell Nelson. Textbook of Pediatrics. Philadelphia 1950.
[33] Mey, R.: Über Geburtsverlauf und kindliche Mißbildungen nach drohender Fehlgeburt. Med. Klin. **54**, 54 (1959).
[34] Monro, J. S.: A premature infant weighing less than one pound at birth who survived and developed normally. Canad. med. Ass. J. **40**, 69 (1939).
[35] Phillips, K. G., J. G. Armstrong and B. G. Delta: Factors affecting the prognosis for survival in prematurely born infants. Canad. med. Ass. J. **80**, 800 (1959).
[36] Probst, E.: Der Binet-Simon-Test zur Prüfung der Intelligenz bei Kindern. Basel: Karger 1955.
[37] Renner, M.: Der Wartegg-Zeichentest im Dienst der Erziehungsberatung. München-Basel: Reinhardt 1953.
[38] Rocco, L., e E. Bruna: Osservazioni cliniche su tre immeturi di 1000 g. Lattante **25**, 657 (1955).
[39] Schachter, M.: La pronostic neuro-psychologique d'une groupe d'enfants immaturées. Ann. paediat. Fenn. **3**, 234 (1957).
[40] Schmalz, G.: Häufigkeit und Lebensaussichten der Frühgeburten. Dissertation Berlin 1956.
[41] Schmidt-Kolmer, E.: Psychometrie bei Kindern von 0—3 Jahren und ihre Bedeutung für Hygiene des Kindesalters. Vergleich des Einflusses verschiedenartigen sozialen Milieus auf die Entwicklung typischer Verhaltensweisen. Dissertation Berlin 1958.
[42] Seckel, H. P. G., and L. J. Rolfes: Long-ranged studies on statural growth of smallest surviving prematures. Ann. paediat. Fenn. **5**, 75 (1959).
[43] Stern, E.: Die Teste der klinischen Psychologie. Bd. 1. Zürich: Rascher 1954.
[44] Strenger, J.: Das Schicksal der Frühgeborenen unter 1000 g. Dissertation Düsseldorf 1960.
[45] Wartegg, E.: Schichtendiagnostik, der Zeichentest WZT. Göttingen: Verl. f. Psychologie Dr. Hogrefe 1953.
[46] Waskowitz, Ch. H.: The parents of retarded children speak for themselves. J. Pediat. **54**, 319 (1959).
[47] Winkler, W. Th.: Die frühkindliche Hirnschädigung vom Standpunkt des Jugendpsychiaters. Z. Heilpäd. **10**, 254 (1959).
[48] Woods, G. E.: Cerebral palsy in childhood. Bristol: Wright and Sons 1957.
[49] Ylppö, A.: Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **24**, 1 (1919).
[50] Ylppö, A.: Das Wachstum der Frühgeborenen von der Geburt an bis zum Schulalter. Z. Kinderheilk. **24**, 111 (1919).
[51] Ylppö, A.: New aspects on premature children and prematurity and pediatrics. Rev. cubana Pedat. **30**, 455 (1958).

Privatdozent Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 308—310 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. Hungerland)

„Somatogen, Psychogen — Grenzfälle"

Gedanken zum gleichnamigen Aufsatz von E. Johansson u. W. Zierl

(Z. Kinderheilk. 82, 119—138 (1959))

Von

Hans Gött

(Eingegangen am 8. März 1960)

Die Arbeit, in der sich die Verfasser in dankenswerter Weise der mühevollen Darstellung mehrdimensionaler Diagnostik an Hand einschlägiger Kasuistik unterzogen haben, erfordert m. E. eine eingehende Diskussion. Dem Tenor der Abhandlung „auf die Gefahren der Einengung des diagnostischen Blickfeldes" hinzuweisen, wird man rückhaltlos zustimmen. Denn das Kausalitätsbedürfnis verleitet nicht nur den Patienten, sondern oft auch seinen Arzt zu eingleisiger Interpretation derart, daß im Falle der versuchten Abgrenzung zwischen Organischem und Seelischem das bequemere „aut — aut" postuliert wird, anstatt das problematischere „et — et" einzuräumen. Aber erst dieser Standpunkt des „sowohl — als auch" schafft die Voraussetzung für die „polyätiologische" Sicht, wie sie von Villinger u. Bennholdt-Thomsen immer eindrücklich dargestellt wird.

Dieses Problem durchzieht ganz offensichtlich auch bei Johansson u. Zierl die Deutung der einzelnen Fälle, und es unterlaufen ihnen zwei grundsätzliche Irrtümer, denen wir alle alltäglich unterliegen: 1. Die Bewertung der einzelnen Symptome wird nivelliert. 2. Die Interpretation (z. B. eines psychodiagnostischen Tests oder einer sprachlichen bzw. zeichnerischen Äußerung) wird ebenso bewertet wie ein Organbefund. Jaspers formuliert es so: „Es wird verwechselt das Sinnverstehen mit dem kausalen Erklären." — Es geht mir hierbei nicht um eine fruchtlose Polemik, sondern um die Abgrenzung der verschiedenen Ebenen, auf denen sich unser diagnostisches Bemühen abspielt.

Es sei hier einmal — mangels eigener Erfahrung mit dem Kochschen Baumtest — unterstellt, daß sich der Zeitpunkt eines psychischen Traumas in der zeichnerischen Darstellung einer Astknickung ablesen lassen könne; wenn nun aber dies winzige Indiz zum Beweismittel dafür erhoben wird, daß eben zu jenem Zeitpunkt „vermutlich die erste eklatante Frustrierung im Leben des bis dahin von Verlassenheitsempfindungen wenig angerührten Kindes" eingetreten sei, verursacht durch eine Umstellung im Verhalten der graviden Mutter, dann erscheint mir diese Interpretation recht einseitig, solange nicht wenigstens die Möglichkeit diskutiert wird,

dieser „Knick" im Lebensbaum des Kindes könnte auch durch den beginnenden, wenn auch noch nicht nachweisbaren und dem Patienten noch unbewußten Rückenmarkstumor hervorgerufen worden sein.

Im Fall 4 wird aus dem Heilerfolg psychotherapeutischer Maßnahmen geschlossen, daß die „ödipale Grundsituation mit nachfolgender femininer Fehlidentifizierung" das objektivierbare Symptombild einer schweren und hartnäckigen Obstipation „psychogen ausgelöst und unterhalten" habe. Und im Fall 5 wird bei der Deutung des Wartegg-Zeichentests u. a. folgendes ausgeführt: „Die ‚3 Fabrikschornsteine' unter dem Aufforderungscharakter ‚Übersteigerung, Aufschwung, Hybris' konnten bei Kenntnis der Problematik der Zeichnerin recht wohl als phallische Ambitionen interpretiert werden." Hier handelt es sich nur um durchaus denkbare Sinnzusammenhänge, aber nicht um kausales Erklären!

In den gegenübergestellten Abb. 6 und 7 kommt die verschiedene Ebene diagnostischer Methoden besonders deutlich zum Vorschein: Der Familienzeichnung des Jungen, die im Sinne einer „Aggression gegen die jüngere Schwester" interpretiert wird, ist sein Elektrencephalogramm gegenübergestellt. Während aber die Zeichnung für sich betrachtet durchaus nicht eindeutig und zwingend die gerichtete Aggression erkennen läßt (da der kleine Zeichner z. B. 3 unabhängige Ordnungsprinzipien — Richtung, Alter und altersentsprechende Kennzeichnung — folgerichtig vor uns aufbaut und sich dabei mit der Pistole schmückt wie seine Eltern mit der Zigarette), ist das EEG vergleichsweise eindeutiger als pathologisch anzusehen.

Das Fazit der in diesem letzten Fall zutage tretenden somatopsychischen Wechselwirkung haben die Autoren in treffender Weise gezogen: „Die emotionale Toleranzschwelle des Jungen war offensichtlich durch die cerebrale Schädigung herabgesetzt."

Es ergibt sich nun die Frage, wie begegnet der Arzt, der ja doch in erster Linie Therapeut ist, den vielfältigen Anfechtungen einer immer spezialisierter werdenden Diagnostik und der damit gekoppelten zunehmenden Entfernung vom Patienten, wie bleibt er „Synoptiker", ohne zugleich auf den gängigeren Weg des „Spezialisten" ganz verzichten zu müssen? — Vielleicht vermitteln hier die beiden etwas altmodischen Begriffe „Intuition" und „Bescheidung" den rechten Standort:

„Der ‚klinische Blick', das heißt die Erfahrungsbeurteilung, wird also eine Prognose stellen können, noch bevor die Krankheit wirklich eingetreten ist. — Im Prinzip das gleiche ist die sogenannte ‚Intuition' und ihre Bedeutung für die Prognose. Sie ist nichts anderes, als eine glückliche Kombination verschiedener persönlicher Eigenschaften, die sich für die spezielle ärztliche Tätigkeit besonders günstig gestalten. So sind an dieser Intuition maßgeblich beteiligt Wissen, ärztliche Erfahrung, Gedächtnis, kritische Verarbeitung des Erfahrungsgutes, Beobachtungsgabe, Kombinationsgabe und Einfühlungsvermögen. Das soll besagen, daß auch die Intuition des Arztes nichts Irreales ist, sondern eine glückliche Begabung, die sich deshalb nicht erlernen läßt, weil sie an die bestimmten Eigenschaften eines Menschen gebunden ist" (Windorfer u. Hövels).

„Weil wir den einzelnen Menschen in seiner Krankheit ernst nehmen, haben wir Ehrfurcht vor dem *Nichtanalysierbaren* und hüten uns, unser bruchstückhaftes, bescheidenes Sinnverstehen oder -erahnen eines fremden Lebensschicksales zu überwerten" (Weitbrecht).

Die Wortprägung „Kindertherapeut“ (vermutlich abgeleitet aus „Psychotherapeut“) halte ich weder für glücklich noch notwendig, solange der Kinderarzt noch den Anspruch erhebt — nicht aus Prestigegründen, sondern als Anliegen —, das Kind als Ganzes behandeln zu dürfen!

Literatur

Bennholdt-Thomsen, C.: Zur Entstehung kindlicher Verhaltensstörungen. Dtsch. med. Wschr. **79**, 1326—1331 (1954). — Jaspers, K.: Vernunft und Widervernunft in unserer Zeit. München: Piper & Co. 1950. — Weitbrecht, H. J.: Kritik der Psychosomatik. Stuttgart: Thieme 1955. — Windorfer, A., O. Hövels: Die Prognose beim kranken Kind. Dtsch. med. Wschr. **84**, 1405—1409 (1959).

Dr. Hans Gött, Kinderheilanstalt Viktoriastift, Bad Kreuznach

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 311—313 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Methoden und Kategorien

Gedanken zu einer Diskussionsbemerkung von H. Gött

Von
W. Zierl

(Eingegangen am 6. Mai 1960)

Anliegen unserer Abhandlung war es, an Hand einiger Kasuistiken die Notwendigkeit einer vorurteilsfreien Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen im Bereich der „Grenzfälle — somatogen, psychogen" darzulegen und auf die Gefahren der Einengung des diagnostischen Blickfeldes hinzuweisen. Gött macht nun den schwerwiegenden Einwand, es sei in unserer Arbeit (sensu Jaspers) Sinnverstehen mit kausalem Erklären (kategorial und methodisch) verwechselt worden und versucht das in einer Weise, auf die noch zurückzukommen sein wird, aus unserem Text zu belegen.

Zunächst: Die Kritik an der Wortprägung „Kindertherapeut" ist berechtigt. Gemeint war die vorzugsweise auf Kinderbehandlung eingestellte Fachrichtung der Psychotherapie. — Weiter stimmen wir mit Gött überein in der Feststellung, daß unser diagnostisches Bemühen, sobald es sich darum handelt, die Psychogenese oder aber den psychisch bedingten Anteil eines als Krankheit imponierenden Geschehens abzuklären, auf eine andere Ebene genötigt wird. Auf dieser Ebene versuchen wir durch Hineinversetzen in Seelisches genetisch zu verstehen, wie Seelisches aus Seelischem (im jeweiligen Einzelfall) hervorgeht (Jaspers). Wir sind allerdings der Auffassung, daß man dabei nicht auf halber Strecke stehenbleiben dürfe, sondern gehalten sei, entweder selbst Mittel und Wege zu suchen, in solchem Sinnverstehen des psychisch alterierten Patienten über das Bruchstückhafte hinauszugelangen oder aber (wenn das aus zeitlichen und anderen Gründen nicht möglich ist) den gängigeren Weg der Zusammenarbeit mit dem „Spezialisten" zu akzeptieren. Denn, so sehr man die Anfechtungen einer immer spezialisierter werdenden Diagnostik für den Arzt, der Synoptiker bleiben will, bedauern mag, — so wenig dürfte der Rückzug auf Begriffe wie „Intuition" und „Bescheidung" von der Praxis aus gesehen dem Wohl und der Heilungserwartung derartiger „Grenzfälle" dienlich sein.

Das erahnende wie das rational sinnverstehende, „analysierende" Bemühen um ein fremdes Lebensschicksal erfolgt ja nicht aus einem primären Mangel an Ehrfurcht, sondern weil es eben bei in bestimmter Weise gelagerten Fällen (synoptisch-) ärztlich indiziert und für eine erfolgversprechende Behandlung Vorbedingung ist. Daß die polyätiologische Sicht darunter nicht zu leiden braucht, sollte aus unserer Abhandlung erkennbar sein.

Methodisch vollzieht sich solches „genetisches Sinnverstehen" in der sichtenden, vergleichenden, einfühlenden Zusammenschau von biographischer Anamnese, Explorationsergebnissen, gemessenen intellektuellen Leistungen, von Verhaltens- und Ausdrucksbeobachtungen, von Projektionen des Seelischen in sprachlichen Äußerungen, in Tests, in Träumen, im Spiel usf. Diese Arbeit wird in ständiger persönlicher Begegnung mit dem Patienten geleistet. Sie bleibt durchaus in der Sphäre des anschaulich Erfahrbaren, kann aber gar nicht mit kausalem Erklären verwechselt werden. Denn der einzelne psychische Befund wird ja nicht für sich, sondern erst in Zusammenschau mit anderen Einzelbeobachtungen „sinnvoll" und „verständlich", und die so zustande gekommene verstehende Interpretation darf wiederum nur für den jeweils besonderen Einzelfall einige psychologische Evidenz beanspruchen. Gerade das wesentliche Merkmal des kausal Erklärbaren fehlt: Eine einlinige Beziehung zwischen dieser Ursache (z. B. Rückenmarkstumor) und jener Wirkung (z. B. Lähmung), die sich in allen Fällen mechanisch anwenden und identisch und zweifelsfrei reproduzieren läßt.

Formulierungen wie „vermutlich" und „konnte recht wohl bei Kenntnis der Problematik der Zeichnerin als ... interpretiert werden", kennzeichnen für sich schon, daß wir im Bereich des „genetischen Sinnverstehens" verblieben sind und einen zweifelsfreien, einlinigen, kausalen Bezug nicht gemeint haben können, wie es Gött miß-verstehend unterstellt.

Die zitierte Vermutung ist weiter in unserem Text auch mit den anamnestischen Angaben der Mutter und nicht mit der Projektion in der Baumbezeichnung begründet. Letztere konnte ja mit ihren 4 in gleicher Höhe befindlichen Störungsmerkmalen zunächst nur einen allgemeinen Hinweis geben, den wir dann allerdings (unter Zugrundelegung der Arbeitshypothese Wittgensteins) zum Anlaß nahmen, über diesen bis dahin anamnestisch leeren Lebensabschnitt des Jungen Erkundigungen einzuziehen.

In ähnlicher Weise veranschaulicht Abb. 6, wie eine in unserem Text (nicht aber von Gött) ausdrücklich zitierte anamnestisch bekannte seelische Befindlichkeit (Aggression gegen die jüngere Schwester) in einer zeichnerischen Projektion wiedergespiegelt wird. Was soll damit gewonnen sein, wenn man die bekannte kategoriale Verschiedenheit von Be-

wertungskriterien aus dem räumlichen Nebeneinander akzentuiert und benotet?

Bei Fall 4 vergröbert GÖTT unsere (wohl etwas zu) knappe Mitteilung, daß während der psychotherapeutischen Bearbeitung der Grundkonflikte des auch psychisch auffälligen, chronisch obstipierten Jungen die Darmtätigkeit wieder in Gang kam, zu der in unserem Text nicht enthaltenen, uns aber in Parenthesen zugeschriebenen (so natürlich widersinnigen) kausalen Aussage, „daß die ödipale Grundsituation ... das objektivierbare Symptombild einer schweren hartnäckigen Obstipation psychogen ausgelöst und unterhalten habe." Richtig ist, daß uns in diesem Fall der Sinn der kausal nicht erklärbaren, dem Jungen aber durchaus bewußten Abneigung gegen die Stuhlentleerung während der Bearbeitung seiner psychischen Grundkonflikte aus vielen Zwischengliedern verständlich und deutbar wurde und daß es uns gelang, den Jungen an diesem Verständnis teilhaben zu lassen; wonach er dann auf sein psychisch wie somatisch „retentives" Verhalten allmählich verzichten konnte.

JASPERS formuliert es so: „Alle Kategorien und Methoden haben ihren spezifischen Sinn. Es ist sinnwidrig, sie gegeneinander auszuspielen. Jede kann rein und sachgemäß und damit notwendig begrenzt sich ergiebig verwirklichen. Jede gerät durch Verabsolutierung in leere Forderungen, unwirksames Gerede und in Verhaltensweisen, durch die die freie Anschauung der Tatbestände zerstört wird." Womit wir wieder bei unserem ursprünglichen Anliegen angelangt wären.

Literatur

JASPERS, K.: Allgemeine Psychopathologie. 6. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Dr. Wolfgang Zierl, Heidelberg, Luisenstraße 5, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 314—318 (1960)

Von der Wirkung der Frauenmilchnahrung

Eine Stellungnahme zu der Arbeit von J. Dehnert, Z. Kinderheilk. 83, 332—340 (1960)

Von

H. Haenel

(Eingegangen am 17. März 1960)

„Ohne Zweifel ist in der ersten Lebenszeit für den Menschen die arteigene Milch wegen ihrer optimalen qualitativen und quantitativen Zusammensetzung die beste Nahrung. Man glaubt, der bei der Brustmilchernährung stets auftretenden Bifidumflora einen Teil der günstigen Wirkung zuschreiben zu können. Die Folgerung aus dieser Überlegung lautet: Muttermilchernährung gleich Bifidumflora gleich optimales Gedeihen. Nie wurde die Sonderstellung der Stuhlflora des Brustmilchkindes als biologisches Phänomen und als anzustrebendes Vorbild ernsthaft angezweifelt." Diese grundsätzliche Auffassung, hier im Auszug wiedergegeben, setzt Dehnert einer Betrachtung voraus, in der er sich kritisch mit Ansichten auseinandersetzt, die auch wir teilen. Dehnert zitiert damit die klassische Auffassung von der „bifidogenen" Wirkung der Muttermilch. Alle anderen Formen der Ernährung sollen dagegen die Bifidusflora hemmen.

Dagegen setzen wir folgende Auffassung: Die Muttermilch ist die einzige uns bekannte Nahrung, die im Darmkanal des Säuglings fäulniserregende Bakterien (besonders Vertreter der Genera Bacteroides, Veillonella, Clostridium, Proteus u. a.) unterdrückt und damit alle Fäulnisprozesse verhindert[9, 14]. Der neugeborene Organismus wird durch die Brustnahrung vor der Belastung seines Stoffwechsels mit Fäulnisprodukten geschützt. Hier ist das biologische Phänomen der Muttermilch bezüglich der Stuhlflora begründet. Das Überwiegen von Bifidusstäbchen im Ausstrich und die hohen Zahlen in der Kultur fassen wir dagegen nur als *Folge oder Nebenerscheinung* der antiputriden Wirkung der Muttermilch auf.

Die „reine" Bifidusflora ist demnach nur Symptom des guten Gedeihens der Brustkinder. *Ursache* ist das Fehlen der Fäulnis. Mit dem Abstillen setzt auch die Darmfäulnis ein, die anaeroben Lactobacillen bleiben jedoch auch weiterhin zahlreich in der Kultur nachweisbar. Zwar liegen die absoluten Zahlen durchschnittlich eine Zehnerpotenz niedriger

als beim Brustkind, sie bleiben jedoch, mit kulturellen Methoden nachgewiesen, gegenüber anderen züchtbaren Keimarten meist in der Überzahl (s. auch BRAUN[3, 4]).

DEHNERT bestreitet nun, daß die Bifiduskeime des Brustkindes und die des Flaschenkindes und des Erwachsenen identisch seien. Wir haben nicht behauptet, daß sie identisch sind. Doch lassen sich nach den derzeit gültigen Nomenklaturregeln nach BERGEY[1], die *obligat anaeroben, grampositiven, sporenlosen, katalasenegativen, unbeweglichen, nicht gasbildenden, acidotoleranten Bakterien mit und ohne Verzweigung*, die sich stets beim gesunden Menschen — ob Brustkind oder nicht — züchten lassen, in die Species Lactobacillus bifidus (im Rahmen unserer mikroökologischen Untersuchungen als Bifidusgruppe bezeichnet), einordnen. Wahrscheinlich ist diese Nomenklatur revisionsbedürftig. Solange aber keine neuen verbindlichen Regeln festgelegt sind, besteht keine Veranlassung, diese Bakterien anders zu bezeichnen.

Die besonders von DEHNERT[6], GYLLENBERG u. CARLBERG[11, 12], PETUELY[25] u. a. beschriebenen Gruppen oder Typen, die sich serologisch, morphologisch, biochemisch oder ernährungsphysiologisch voneinander unterscheiden lassen, werden nicht als verschiedene Species bezeichnet. Auch die von SUNDMAN et al.[27] auf Grund morphologischer Merkmale zur Diskussion gestellte Einordnung ihrer „Bifid Bacteria" in die Genera Butyribacterium und Actinomyces oder die von OLSEN[22] vorgeschlagene Genusbezeichnung Corynebacterium sind unbefriedigend. Solange aber die systematische Stellung dieser Keime nicht eindeutig geklärt ist, bleibt jede neue Bezeichnung problematisch und führt nur zur Verwirrung.

Die Bezeichnung Bacterium oder Lactobacillus bifidus für diese Stämme beim Erwachsenen ist aber auch historisch gerechtfertigt. Bereits 1919 hat TORREY[28] auf das B. bifidum beim Erwachsenen hingewiesen. RETTGER u. CHEPLIN[26] bestätigen 1921, daß B. bifidus beim Erwachsenen vorkommt. Gleiche Beobachtungen stammen 1934/35 von HENNEBERG[20], 1937 von BREIT[5], 1940 von MAASSEN u. ALBERTSEN[21], 1944/45 von ORLA-JENSEN et al.[23], 1949 von BOVENTER[2] und von vielen anderen. Aus den Untersuchungen besonders von EGGERTH[8], ORLA-JENSEN et al.[24] und OLSEN[22] geht eindeutig hervor, daß zwischen den Bifidusstämmen bei Säuglingen und Erwachsenen nur geringe Unterschiede bestehen. Keiner der genannten Autoren kam zu der Auffassung, daß beim Brustkind ein anderer Genus oder auch nur eine andere Species als beim Flaschenkind bzw. Erwachsenen vorläge. Dieser Auffassung schließen sich auch FRISELL[10] und indirekt GYLLENBERG u. NIEMELÄ[13] an.

DEHNERT schreibt also zu Unrecht, daß die weitverbreitete Ansicht bezüglich der Zugehörigkeit der Bifiduskeime des Erwachsenen und des Brustkindes zum gleichen Genus niemals nachgewiesen wurde. Im Gegenteil ordnen die zitierten Autoren die Bifidusstämme des Brustkindes in

die gleiche Species ein wie die Stämme des Erwachsenen und des Flaschenkindes, und auch die Ergebnisse Dehnerts reichen nicht aus, ausschließlich den Bifidustyp des Brustkindes als eigene Species aufzufassen.

Die sehr gründlichen serologischen Untersuchungen Dehnerts zeigen, daß bestimmte Serotypen des L. bifidus beim Brustkind überwiegen[7]. Sie können aber nicht ausschließen, daß diese Typen auch bei anderer Ernährung vorhanden sind:

Nach Angaben Dehnerts tritt eine Agglutination seiner Bifidusseren mit den im Stuhl vorhandenen homologen Stämmen nicht mehr ein, wenn sie weniger als 10% der Gesamtkeimzahl betragen. Mit dieser Einschränkung ist aber eine Agglutination mit bestimmten Serotypen wahrscheinlich nur im Stuhl des Brustkindes einwandfrei durchzuführen. Nach Petuely (mündliche Mitteilung) enthält der Brustkindstuhl bei einer Gesamtzahl von $10^{11} - 5 \times 10^{11}$ Keimen je Gramm Faeces mehr als 90% Bifiduskeime, die nach Untersuchungen mit fluorochromierten Antikörpern einer Serotype angehören. Davon lassen sich etwa 10% züchten. Auch im Flaschenkind- und Erwachsenenstuhl lassen sich in der Zählkammer 10^{11} Keime und mehr nachweisen. Der Anteil an Bifiduskeimen ist nicht bekannt, dürfte aber, nach dem mikroskopischen Bild des Stuhlausstriches zu urteilen, wesentlich geringer als beim Brustkind sein. Bei Züchtung werden Zahlen zwischen 10^9 und 10^{10} erhalten, im allgemeinen also zwischen 1 und 10% der Gesamtkeimzahl.

Es ist unbekannt, wie hoch hier die Anwachsrate der Bifiduskeime ist und ob es sich bei den übrigen Keimen um lebende, aber in vitro nicht vermehrungsfähige oder um abgestorbene Keime handelt. Jedenfalls ist es möglich, daß ihr Anteil an der Gesamtzahl zu gering ist, um eine Agglutination in der Dehnertschen Anordnung zu bewirken, falls eine serologische Identität bestünde. Außerdem lassen sich gegen Agglutinationsversuche, die nicht an Reinstämmen durchgeführt werden, auch andere Einwände erheben. Abgesehen davon bezweifeln wir nicht, daß beim Brustkind andere serologische Typen dominieren können als sonst.

Dehnert behauptet, daß wir die der Brustkind-Bifidusflora zugeschriebene, bisher unbewiesene günstige Wirkung für den Makroorganismus auf alle grampositiven Stäbchen übertragen hätten. Wir haben solche Wirkungen nicht behauptet, da wir ja die günstige Wirkung der Muttermilch in ihrer Unterdrückung der Darmfäulnis sehen. Allerdings halten wir es für möglich — und Versuche an Gastrektomierten[15], an kranken oder rekonvaleszenten Säuglingen[19] und Versuche über die Einflüsse einer Tetracyclintherapie bei Dauerausscheidern[16] bestärken uns in dieser Auffassung — daß auch beim Erwachsenen die anaerobe Bifidusflora ein Symptom der Eubiose, d. h. ausgeglichener mikroökologischer Verhältnisse im Darm ist.

Zu den methodischen Einwänden DEHNERTs ist folgendes zu sagen: Wir haben vor einiger Zeit nachgewiesen, daß Oberflächenkulturen für die optimale quantitative Züchtung der Bifidusgruppe nicht ausreichen[17]. Züchtet man dagegen in der Hochschicht-Schüttelagarkultur, so ist beim gesunden Menschen stets eine zahlreiche Flora nachzuweisen, die den eingangs erwähnten Kriterien entspricht. In dieser Anordnung haben wir Versuche mit vielen Lactobacillennährböden durchgeführt, einige der Ergebnisse haben wir mitgeteilt[18]. Der von DEHNERT zitierte saure Tomatensaft-Sorbinsäure-Agar hat uns nicht immer befriedigt, er wird seit 2 Jahren mit Hefeautolysat, tryptisch verdauter Milch und Ascorbinsäure angereichert[18]. In den von uns verwendeten Flachröhrchen produziert dieser Nährboden gleichmäßig hohe Bifiduszahlen, wobei die isolierten Kolonien den eingangs erwähnten Kriterien entsprechen. Wir sind daher nicht der Ansicht, daß unsere Ergebnisse bezüglich der anaeroben grampositiven Stuhlflora grundsätzlich unrichtige Vorstellungen vermitteln. Die Species L. bifidus tritt zwar in verschiedenen Typen auf, doch erscheint es uns nicht gerechtfertigt, nach dem derzeitigen Stand unseres Wissens nur einer oder einigen Typen die Species-Klassifikation L. bifidus zuzuerkennen, anderen Typen aber auf Grund einiger serologischer oder biochemischer Unterschiede, aus historischen Gründen oder auf Grund eines anderen Standortes die Zugehörigkeit zu bestreiten.

Zusammenfassung

Bei gesunden Menschen läßt sich bei Verwendung der Hochschichtkultur in Flachröhrchen und eines geeigneten Lactobacillenmediums stets ein großer Anteil anaerober, grampositiver, sporenloser, katalasenegativer, acidotoleranter Stäbchen mit und ohne Verzweigung züchten, die den Definitionen der Nomenklatur nach BERGEY für L. bifidus entsprechen.

Es gibt nach den internationalen Regeln der Nomenklatur derzeit keinen Grund, nur die für das Brustkind charakteristischen Typen als Species L. bifidus zu bezeichnen, nur weil sie bestimmte serologische oder biochemische Unterschiede aufweisen oder historisch zuerst beschrieben wurden oder auf einen bestimmten Standort beschränkt sind.

Das biologische Phänomen der Brustkindflora liegt u. E. nur sekundär in dem Auftreten einer überwiegenden Bifidusflora, primär handelt es sich um die antiputride Wirkung der Muttermilch, die den Neugeborenen vor der Darmfäulnis schützt.

Literatur

[1] Bergey's manual of determinative bacteriology. Bailliere, Tindall and Cox, London 1957.

[2] BOVENTER, K.: Ergebn. Hyg. Bakt. **26**, 193 (1949).

[3] BRAUN, O. H.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **174**, 390 (1959).

[4] Braun, O. H.: Probleme der Darmflora bei Kindern. (Im Druck.)
[5] Breit, E.: Studien über die Darmflora des Menschen. Dissertation Kiel 1935.
[6] Dehnert, J.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **169,** 66 (1957).
[7] Dehnert, J.: Ann. paediat. (Basel) **192,** 195 (1959).
[8] Eggerth, A. H.: J. Bact. **30,** 277 (1935).
[9] Feldheim, G.: Ernährungsforsch. **3,** 193 (1958).
[10] Frisell, E.: Studies on Bacterium bifidum in healthy infants. Uppsala: Almquist & Wiksells 1951.
[11] Gyllenberg, H., and G. Carlberg: Acta path. microbiol. scand. **42,** 287 (1958).
[12] Gyllenberg, H., and G. Carlberg: Acta path. microbiol. scand. **42,** 380 (1958).
[13] Gyllenberg, H., u. S. Niemelä: J. Sci. agric. soc. Finland **31,** 94 (1959).
[14] Haenel, H., u. G. Feldheim: Arch. Kinderheilk. **157,** 226 (1958).
[15] Haenel, H., u. G. Feldheim: Zur Definition der „normalen" und „gestörten" Darmflora des Erwachsenen (Eubiose-Dysbiose). Med. Welt, im Druck.
[16] Haenel, H., F. Köhler, H. Mertsch u. Ch. Pardemann: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **177,** 41 (1960).
[17] Haenel, H., u. W. Müller-Beuthow: Ernährungsforsch. **2,** 626 (1957).
[18] Haenel, H., u. W. Müller-Beuthow: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **169,** 196 (1957).
[19] Haenel, H., E. F. Schmidt u. G. Feldheim: Z. Kinderheilk. **82,** 595 (1959).
[20] Henneberg, W.: Zbl. Bakt. II. Abt. **91,** 102 (1934/35).
[21] Maassen, W., u. W. Albertsen: Arch. Hyg. (Berl.) **123,** 367 (1940).
[22] Olsen, E.: Studies on the intestinal flora of infants. Kopenhagen: Munksgaard 1949.
[23] Orla-Jensen, S., E. Olsen u. T. Geill: Danske Vidnsk. Selsk. Biol. Skr. **3,** 3 (1944/45).
[24] Orla-Jensen, S., A. D. Orla-Jensen u. O. D. Winther: Zbl. Bakt. II. Abt. **93,** 321 (1936).
[25] Petuely, F.: Biochemische Untersuchungen zur Regulation der Dickdarmflora des Säuglings. (Über den Bifidusfaktor.) Wien: Notringverlag 1957.
[26] Rettger, L. F., and H. A. Cheplin: A treatise on the transformation of the intestinal flora with special reference to the implantation of bacillus acidophilus. New Haven: Yale Univ. Press 1921.
[27] Sundman, V., K. Björksten u. H. G. Gyllenberg: J. gen. Microbiol. **21,** 371 (1959).
[28] Torrey, J. C.: J. med. Res. **39,** 415 (1919).

Dr. habil. H. Haenel, Institut für Ernährung, Potsdam-Rehbrücke, Arthur Scheunert-Allee 114—116

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 319—326 (1960)

Von der Wirkung der Frauenmilchernährung

Diskussion der Bemerkungen von H. Haenel

Von

Johannes Dehnert

(Eingegangen am 30. Mai 1960)

Die Erwiderung von Haenel gibt Gelegenheit, noch einmal aus der Sicht unserer bakteriologischen Ergebnisse zum „Bifidumproblem" Stellung zu nehmen.

Die Fäulnisfreiheit des Brustmilchstuhles und das Auftreten einer fast uniformen grampositiven Stuhlbesiedlung hat immer wieder zu Überlegungen über die Bedeutung und Ursache dieser bemerkenswerten Erscheinungen Anlaß gegeben.

Wie erreicht die Natur die Fäulnisfreiheit im Intestinaltrakt beim gestillten menschlichen Säugling? Sie könnte eine der vermuteten positiven Leistungen des „Bakterium bifidum" sein, d. h. des typischen Stuhlkeimes des Brustmilchkindes. Die Untersuchungen von Schönfeld u. a. legen die Existenz eines bifidogenen Faktors in Muttermilch nahe. Haenel und Mitarbeiter können auf Grund ihrer kulturellen Ergebnisse dieser Ansicht nicht zustimmen, weil sie bei allen Nahrungsarten eine „gleiche Bifidumflora" nachweisen. Da sich aber bei Kuhmilchkindern und Erwachsenen eine Darmfäulnis einstellt, müsse eine antiputride Wirkung der Muttermilch angenommen werden. Das Bifidumproblem wäre somit ein Problem der Proteolyse[13].

Um den Gedankengängen von Haenel folgen zu können, muß man voraussetzen, daß bei jeder Ernährung eine bakteriologisch gleiche grampositive Stuhlbesiedlung vorhanden ist. Nach unserer Ansicht erhält die Haenelsche Hypothese aber einen empfindlichen Stoß, wenn schon mit relativ einfachen Methoden der Bakteriologie (Keim- und Koloniemorphologie, Vergärungsleistung, Wuchsstoffbedürfnis, Stoffwechselprodukte, aerobes und anaerobes Wachstum) zwischen den grampositiven Stuhlkeimen des Brustmilchkindes und denen der Kuhmilchkinder sowie Erwachsenen eindeutige Unterschiede nachzuweisen sind. Es könnte die „antiputride Wirkung" der Muttermilch dann doch eine Folge der besonderen grampositiven Stuhlflora des gestillten Säuglings sein. Aller-

dings können über die symbiontischen bzw. antagonistischen Eigenschaften der verschiedenen grampositiven, stäbchenförmigen Stuhlkeime vorläufig nur Vermutungen angestellt werden.

Obwohl wir in unserer Arbeit — da es uns nicht um Diskussion alter und neuer Hypothesen, sondern um Mitteilung von experimentellen Befunden ging — bewußt vermieden haben, zu diesen verschiedenen Ansichten Stellung zu nehmen, erschien jetzt eine Beleuchtung der von HAENEL in seiner Erwiderung aufgeworfenen Problematik angezeigt, um die Notwendigkeit einer genauen bakteriologischen Definierung der grampositiven Stuhlkeime erneut herauszustellen. Wir haben bisher die von HAENEL und Mitarbeiter durch ausgedehnte Untersuchungen gewonnenen Einblicke in die Darmoekologie so verstanden, daß sowohl beim Brustmilchkind als auch beim Erwachsenen die Kultur nachweist, daß der „L.bifidus" dominiert[10, 12]. „Bei allen Ernährungsarten findet sich ein ähnliches oekologisches System"[13]. Diesen Vorstellungen folgend, war zu erwarten, daß durch serologische Untersuchungen der aufgeschwemmten Stuhlkeime von Erwachsenen und Kuhmilchkindern der Nachweis der vorherrschenden „Bifidumgruppe" in ebenso einfacher Weise wie beim Brustmilchkind gelingen mußte, wenn die Ansichten von HAENEL den tatsächlichen Verhältnissen entsprachen. Für den „Mißerfolg" unserer Bemühungen, durch serologische Untersuchungen den Hauptvertreter des bei allen Ernährungsarten ähnlichen oekologischen Systems nachzuweisen, gibt HAENEL folgende Punkte.

1. Bei Brustmilchkindern können andere „Typen" grampositiver Stäbchen vorkommen.

2. In der Stuhlflora des Muttermilchkindes gehören mehr als 90% der 100—500 Milliarden Stuhlkeime einer Gruppe grampositiver Stäbchen an (PETUELY u. LINDNER[18]).

3. Der Anteil der Haenelschen „Bifidumgruppe" an der Gesamtkeimzahl von mehr als 100 Milliarden im Erwachsenen- und Kuhmilchstuhl liegt unter 10%.

Wir befinden uns damit in voller Übereinstimmung mit HAENEL. *Im Darm des Brustmilchkindes findet sich also keineswegs „ein gleiches oekologisches System" wie beim Flaschenkind und Erwachsenen, da in beiden Fällen die „anaeroben Lactobacillen" zu den anderen Keimarten in ungleicher und nicht in ähnlicher Relation vorliegen.*

Die Besonderheit der grampositiven Stuhlbesiedlung des gestillten Kindes — über die Fäulnisfreiheit hinausgehend — wird damit auch von HAENEL bestätigt. Die Stuhlkeime des Brustmilchkindes unterscheiden sich von den grampositiven Faecesbakterien der Flaschenkinder.

Dies war das Anliegen unserer serologischen Untersuchungen von Stuhlaufschwemmungen. Wir wollten diese von uns durch Züchtung und Bestimmung der biochemischen Leistungen gewonnenen Erkenntnisse objektiv sichern. Den eingangs zitierten Gedankengängen folgend, könnte also doch die Fäulnisfreiheit des Brustmilchstuhles die Folge einer besonders gearteten grampositiven Stäbchenflora sein. Dies wurde im übrigen niemals von uns behauptet, da Beweise weder für diese noch für die gegenteilige Theorie vorliegen.

Die Übereinstimmung mit HAENEL, daß die grampositiven Stuhlkeime des Muttermilchkindes, Flaschenkindes und Erwachsenen sich unterscheiden, erscheint uns sehr wichtig. Nach unserer wiederholt geäußerten Ansicht ist diese Unterscheidung ein wesentlicher Punkt des „Bifidumproblems".

Daß im Stuhl von Kuhmilchkindern und Erwachsenen reichlich grampositive stäbchenförmige Keime nachzuweisen sind, steht nach der Literatur und unseren Erfahrungen außer Frage. Bisher sprach man indifferent von einer acidophilen Flora. Die von uns aus solchen Stühlen bisher isolierten grampositiven, milchsäurebildenden, katalasenegativen, nicht sporulierenden Stäbchen zeigte *immer* aerobes Wachstum, *nie* haben wir Stämme gefunden, die den typischen Stuhlkeimen des Brustmilchkindes entsprachen. Durch zahlreiche bakteriologische Kriterien — Morphologie, Vergärungsleistung, Wuchsstoffbedürfnis, durch die gebildeten Stoffwechselprodukte und auch serologisch — unterschieden sich die bei Erwachsenen und Kuhmilchkindern gezüchteten grampositiven Faeceskeime von den charakteristischen Bakterien des Muttermilchstuhles. Es handelt sich also keineswegs, wie HAENEL vermutet, nur um verschiedene „Serotypen", sondern nach unseren bisherigen Ergebnissen um verschiedene Species, wenn nicht sogar — was die Bestimmung des Zellwandaufbaues und der Stoffwechselprodukte nahelegt — um verschiedene Genera.

Die Aussaat der von uns aus Erwachsenenstühlen gezüchteten, auf verschiedenen Nährböden aerob wachsenden grampositiven Stäbchen erbrachte das überraschende Resultat, daß auf zahlreichen „Bifidumnährböden" — unter anderem auch auf dem Haenelschen Medium — nur unter anaeroben Bedingungen ein Wachstum zu erzielen war[8]. Auf Grund seiner Versuchsanordnung muß HAENEL diese *aeroben*, aus den Stühlen von Erwachsenen isolierten Milchsäurebakterien seiner „Bifidumgruppe" zurechnen. Zur Unterscheidung der verschiedenen grampositiven Stuhlkeime ist aber die Feststellung der Anaeobiose der Keime sicher das vieldeutigste Kriterium, da, wie gezeigt, die Möglichkeit des aeroben Wachstums weitgehend vom Nährboden bestimmt wird. Hier scheint auch die

Tatsache ihre Erklärung zu finden, daß die gleichen grampositiven Stuhlkeime einmal als strikt anaerobe und einmal als aerobe Bakterien beschrieben werden.

Darüber hinaus darf nicht übersehen werden, daß bei der Versuchsanordnung nach HAENEL nur 1—10% der Gesamtzahl der Stuhlkeime gezüchtet werden kann, obwohl nach Mitteilung von SEELIGER[21] 75% der Darmmikroben lebensfähig sind. Der Rückschluß von der kulturell festgestellten Relation der verschiedenen Keimarten auf die Gesamtbesiedlung des Darmes scheint uns doch mit einem zu großen Unsicherheitsfaktor belastet zu sein. Insbesondere ist größte Vorsicht angezeigt, wenn das kulturelle Ergebnis einen völlig anderen Eindruck als das Stuhlnativpräparat vermittelt. Die Gleichförmigkeit der kulturell gewonnenen Resultate kann den Aussagewert eines Nativpräparats nicht aufheben, da die Konstanz der Kulturergebnisse durchaus nur die Folge der gewählten Versuchsanordnung sein kann.

HAENEL fühlt sich nach den derzeitig „gültigen Regeln der Nomenklatur" berechtigt, alle aus Stühlen isolierten, grampositiven Stäbchen, die häufig verzweigt oder pleomorph sind, wegen ihrer Sorbinsäure-, Natriumacid- oder p_H-Toleranz und „ihrer in Flachröhrchen meist überwiegenden Anaerobiose" einer „Bifidumgruppe" zuzuordnen[11]. Verständlicherweise ist aber auch nach den heute noch „gültigen Regeln der Nomenklatur" die Bestimmung von Stoffwechselleistungen und weiterer bakteriologischer Eigenschaften zu fordern, um die isolierten Keime einer Species zurechnen zu können. Es entbehrt jeder Grundlage, alle aus Stühlen unter anaeroben Bedingungen kultivierbaren Bakterien auf Grund morphologischer Kriterien als „L. bifidus" zu bezeichnen. Die widersprüchliche Definition des „Bifidum" im Schrifttum haben wir schon früher versucht darzustellen[3], um zu zeigen, auf welch unsicherem Boden sich die bisherigen Diskussionen zum „Bifidumproblem" bewegen. Es scheint eindeutig, daß unter dem Terminus „Bacterium bifidum" bzw. „L. bifidus" von den einzelnen Untersuchern unterschiedliche Bakterienarten verstanden werden, die in ihren Eigenschaften weit voneinander abweichen. Es gelingt nicht, sich aus der Literatur eine klare Vorstellung von der Bakteriologie des „Bifidum" zu verschaffen.

Es kann nicht Aufgabe dieser Betrachtung sein, darüber zu diskutieren, welche grampositiven, stäbchenförmigen Bakterienarten nach den derzeitigen Regeln der Nomenklatur und dem sich meist nur auf morphologische Merkmale gründenden Sprachgebrauch im Schrifttum als „Bifidum" bezeichnet werden könnten. Vielmehr soll aufgezeigt werden, daß wesentliche, mit einer strengen bakteriologischen Methodik faßbare Unterschiede bestehen, die eine tragfähige Nomenklatur gestatten und zugleich praktische Bedeutung haben.

Die Angaben in Bergeys Manual[1] gründen sich vor allem auf die Untersuchungen von Weiss u. Rettger[22], Orla-Jensen[15, 16] und Eggerth[9]. In der Ausgabe 1948 wird zwischen einem L. bifidus und L. parabifidus unterschieden, in der Ausgabe 1957 nur eine Species L. bifidus bei den *homo*fermentativen Lactobacillen beschrieben. Eine Beschäftigung mit den Ergebnissen jener Autoren, deren Untersuchungen die Grundlage für die heute noch gültigen Regeln der Nomenklatur bilden, erscheint erforderlich.

Ob die von Weiss u. Rettger[22] als L. bifidus deklarierten grampositiven Stäbchen von muttermilch- oder kuhmilchgenährten Kindern stammen, ist nicht klar ersichtlich. In flüssigem Tomatenmedium, das mit Stuhl beimpft wurde, mußten diese stäbchenförmigen Keime zuerst *angereichert* werden. Nach 8tägiger anaerober Bebrütung des flüssigen Mediums erfolgte die Isolierung auf Tomatenagar. Nach anaerober (Luft mit 10—20% CO_2) Primärzüchtung zeigten die Keime gutes *aerobes* Wachstum. Die kursorischen Angaben der Vergärungsleistung gestatten einen Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht. Der L. bifidus nach Weiss u. Rettger bildet 18—25% flüchtige Säure (vorwiegend Essigsäure, geringe Mengen Ameisen- und Buttersäure) sowie 75—80% *inaktiver* Milchsäure.

Weder keim- und koloniemorphologisch, noch durch Bestimmung der Vergärungs- und Stoffwechselleistung war Rettger eine sichere Trennung zwischen den von ihm als L. bifidus und L. acidophilus angesehenen Keimen möglich. Auch serologisch gelang eine Abgrenzung dieser Bakterienarten nicht, die beide völlig den von Curran, Rogers u. Whittier[2] als L. acidophilus beschriebenen Stämmen entsprachen.

Die von Orla-Jensen[15, 16, 17] als „Bacterium bifidum" bezeichneten Stuhlkeime vergären Arabinose und Xylose und sind *obligat anaerob*. Da diese Stämme 30—50% flüchtige Säure (hauptsächlich Essigsäure mit Spur von Propionsäure) und *Rechts*milchsäure bilden, werden sie zu den *hetero*fermentativen Milchsäurebakterien gerechnet. Aus den Faeces von Brustmilch- und Flaschenkindern sowie von Erwachsenen züchtet Orla-Jensen sein „Bacterium bifidum" in gleicher Häufigkeit. In 1 g Faeces — das nach neueren Untersuchungen 100—1000 Milliarden Keime enthält — kann er nur 100 Millionen Keime seines „Bacterium bifidum" nachweisen.

Bei Brustmilchkindern isoliert Orla-Jensen außer dem „Bacterium bifidum" noch grampositive Stäbchen, die Pentosen nicht vergären. Darüber hinaus soll bei Brustmilchkindern noch eine „xylosevergärende Art" vorkommen, „die sich offenbar im Darm des Erwachsenen *nicht* entwickelt" (1943). Eine ebenso exakte Bestimmung der Stoffwechsel-

leistung wie bei seinem „Bacterium bifidum" wird von ORLA-JENSEN bei den von Muttermilchkindern isolierten Stämmen leider nicht durchgeführt, da die Kultivierung dieser Keime große Schwierigkeiten bereitet. Auch EGGERTH (1935) findet im Stuhl in Abhängigkeit von der Ernährung unterschiedliche grampositive Keime.

Unsere Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Resultaten von ORLA-JENSEN. Die von ihm als „Bacterium bifidum" bezeichneten pentosenvergärenden Stämme entsprechen unserer Gruppe V. Die sich nur im Darm des Brustmilchkindes entwickelnden, von den Pentosen nur Xylose vergärenden Keime entsprechen unserer Keimgruppe IV. In der gesamten uns zugänglichen „Bifidumliteratur" fanden wir nur bei ORLA-JENSEN die grampositive Keimgruppe (unsere Gruppe IV) erwähnt, die nach unseren kulturellen und serologischen Untersuchungen die Stuhlflora des Brustmilchkindes, die „Bifidumflora" bestimmt. Offensichtlich haben die anderen Autoren wegen eines ungeeigneten Nährbodens diese charakteristischen Stuhlkeime des muttermilchgenährten Kindes nicht isolieren können. Auch der von HAENEL verwendete Nährboden erwies sich uns für diese Aufgabe als nur mangelhaft geeignet.

Nach ORLA-JENSEN besteht die völlige Berechtigung, wegen der physiologischen und morphologischen Unterschiede die fast geraden Stäbchen des Brustmilchstuhles und die außergewöhnlich unregelmäßigen grampositiven Stuhlkeime des Erwachsenen als verschiedene Species anzusehen.

Die „Bifidumstämme" von WEISS u. RETTGER werden von ORLA-JENSEN[17] als Thermobacterium intestinale (L. acidophilus) eingeordnet. *„Diese Bakterien haben aber mit dem wirklichen „Bacterium bifidum" gar nichts zu tun"* (ORLA-JENSEN 1936). Auch NORRIS und Mitarbeiter[14] betrachten die von WEISS u. RETTGER als L. bifidus bezeichneten Keime als L. acidophilus.

Das Aufzeigen widersprüchlicher Ansichten im Schrifttum über die Eigenschaften des Bacterium bifidum und die Verwendung dieser Bezeichnung für verschiedene Bakteriengruppen ließe sich ohne Schwierigkeiten an Hand der von HAENEL zitierten Arbeiten weiter fortführen. Diese Tatsachen machen auch die recht unterschiedlichen Vorschläge für die Einordnung des „Bifidum" in das bakteriologische System verständlich. Wir haben uns bei der Beschreibung der bestehenden Verwirrung bewußt auf jene Autoren beschränkt, deren Untersuchungen die Grundlage für die heute noch gültigen Regeln der Nomenklatur lieferten.

1905 zeigte TISSIER, daß der von ihm isolierte anaerobe Stuhlkeim — als „Bacterium bifidum" bezeichnet — der vorherrschende Keim im Stuhl des Brustmilchkindes ist. Mit Recht bürgerte sich in der gesamten Literatur für die charakteristische Stuhlflora des Brustmilchkindes die

Bezeichnung „Bifidumflora" ein. Wie wir durch ausgedehnte kulturelle, biochemische und serologische Untersuchungen zeigen konnten, wird die Stuhlflora des Muttermilchkindes von einer wohldefinierten, durch zahlreiche Kriterien sich von anderen, grampositiven Faeceskeimen unterscheidenden Keimart geprägt. Diese Keimart, der nach unserer Ansicht *allein* die Bezeichnung „Bacterium bifidum" zukommt, haben wir bei Flaschenkindern und Erwachsenen weder kulturell noch serologisch finden können.

Die weite Verbreitung der auch von HAENEL vertretenen Ansicht, daß die grampositiven Stuhlkeime des Brustmilchkindes, des Flaschenkindes und des Erwachsenen nur Typen einer gleichen Species sind, war uns durchaus bekannt. Wir haben nicht das Fehlen einer solchen Ansicht herausgestellt, sondern den mangelnden, bakteriologisch gesicherten Beweis für diese Behauptung. Viele Untersucher geben vor, das „Bakterium bifidum" isoliert zu haben, aber nur wenige liefern eine detaillierte Bestimmung ihrer isolierten Keime.

Die auch von EGGERTH, ORLA-JENSEN u. a. festgestellten Unterschiede zwischen grampositiven Stuhlkeimen der Erwachsenen, Flaschen- und Brustkindern als unwesentlich zu bezeichnen, erscheint uns recht subjektiv. Wichtig ist, daß Unterschiede bestehen, die, wie unsere fortgeführten Untersuchungen ergaben, das Vorliegen verschiedener Species, eventuell sogar Genera, wahrscheinlich machen.

Wenn die Stuhlflora des Muttermilchkindes von einer bakteriologisch klar abzugrenzenden grampositiven Bakterienart beherrscht wird, die bei Kuhmilchkindern und Erwachsenen mit den üblichen Methoden nicht nachgewiesen werden kann, dann darf dieses biologische Phänomen nicht negiert werden.

Literatur

[1] BERGEY's manual of determinative bacteriology. Baltimore 1948 u. 1957.
[2] CURRAN, H. R., L. A. ROGERS and E. O. WHITTIER: J. Bact. **25,** 595 (1933).
[3] DEHNERT, J.: Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **163,** 57 (1957).
[4] DEHNERT, J.: Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **169,** 66 (1957).
[5] DEHNERT, J.: Ann. paediat. (Basel) **192,** 195 (1959).
[6] DEHNERT, J.: Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **170,** 361, 372 (1959).
[7] DEHNERT, J.: Z. Kinderheilk. **83,** 332 (1960).
[8] DEHNERT, J.: Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. (im Druck).
[9] EGGERTH, A. H.: J. Bact. **30,** 277 (1935).
[10] HAENEL, H.: 63. Tagung Inn. Med. Wiesbaden 1957).
[11] HAENEL, H., u. G. FELDHEIM: Arch. Kinderheilk. **157,** 226 (1958).
[12] HAENEL, H., u. W. MÜLLER-BEUTHOW: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **169,** 196 (1957).
[13] HAENEL, H., W. MÜLLER-BEUTHOW u. A. SCHEUNERT: Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **168,** 37 (1957) u. **169,** 45 (1957).

[14] NORRIS, R. F., T. FLANDERS, R. M. TOMARELLI and P. GYÖRGY: J. Bact. **60**, 681 (1950).
[15] ORLA-JENSEN, S.: Danske Vidensk. Selsk. nat. og mat. Afd. **8** (1919).
[16] ORLA-JENSEN, S.: Danske Vidensk. Selsk. biol. Skr. **II**, 3 (1943).
[17] ORLA-JENSEN, S., A. ORLA-JENSEN u. O. WINTHER: Zbl. Bakt., II. Abt. Orig. **93**, 421 (1936).
[18] PETUELY, F., u. G. LINDNER: Schweiz. Z. allg. Path. **22**, 747 (1959).
[19] RETTGER, L. F.: J. infect. Dis. **62**, 115 (1938).
[20] SCHÖNFELD, H.: Jb. Kinderheilk. **113**, 19 (1926).
[21] SEELIGER, H. P. R.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **170**, 288 (1957/58).
[22] WEISS, J. H., and L. F. RETTGER: J. Bact. **28**, 501 (1934).

Dr. JOHANNES DEHNERT, Heidelberg, Luisenstraße 5,
Universitäts-Kinderklinik

Einfach und wirtschaftlich

ist die Zubereitung der
Säuglingsnahrung mit
Frischmilch und

Citro-Semolin
oder
Semolin

Versuchsmuster und Literatur durch:

HIPP-WERK · MÜNCHEN 19

Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde

Neue Folge. Herausgegeben von L. HEILMEYER, Freiburg i. Br., R. SCHOEN, Göttingen, B. DE RUDDER, Frankfurt a. M.

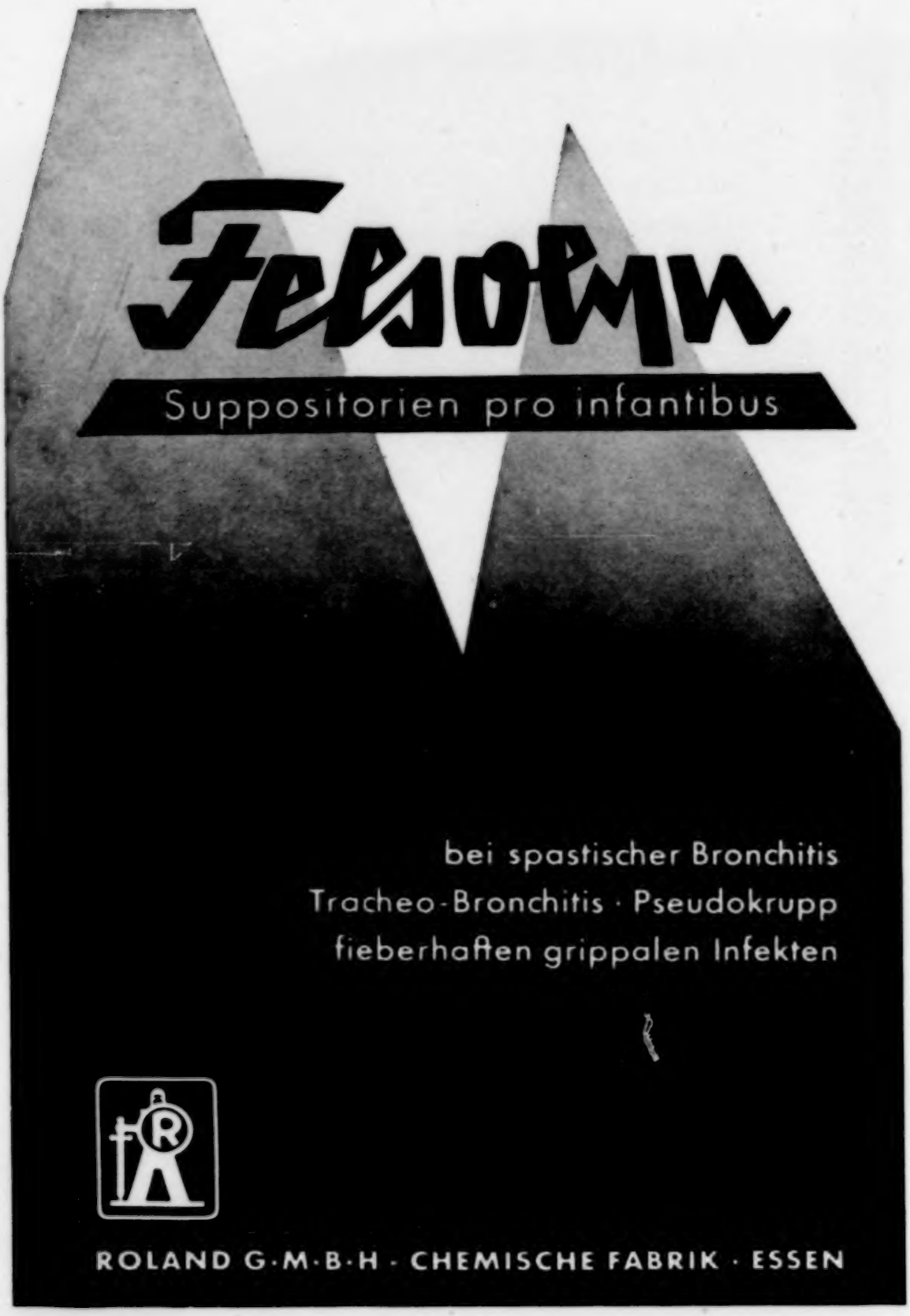
13. Band: Mit 93 Abbildungen. III, 490 Seiten Gr.-8°. 1960.
DM 140,—; Ganzleinen DM 148,—

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StAnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von den Firmen Dr. Mann, Berlin; Töpfer GmbH., Dietmannsried im Allgäu; Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, und Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany